Aus dem Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. F. Söllner

DIE WIRKUNG VON MISCHTROPFEN UND DEREN EINZELKOMPONENTEN AUF DEN DRUCK BEI GLAUKOMAUGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Kurpreugsch
aus Berlin

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550802_0021

Aus dem Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. F. Söllner

Die Wirkung von Mischtropfen und deren Einzelkomponenten auf den Druck bei Glaukomaugen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Kurpreugsch
aus Berlin

Referent: Professor Dr. F. Söllner

Korreferenten: Professor Dr. H. Tiburtius
Professor Dr. Dr. G. Fuchs

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16. Januar 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.0	Problemstellung	4
1.1	Einleitung	5
1.2	Tensionsverläufe	8
1.3	Weitere Faktoren, die bei der Beurteilung von Miotika nötig sind	12
1.4	Tensionskontrollen	15
2.0	Probleme bei der Kombination von Miotika	16
3.0	Statistische Angaben und Berechnungen über den Druck am gesunden Auge	21
3.1	Statistische Grenzziehung zwischen normalem und erhöhtem Augeninnendruck	23
3.2	Kompensationskriterien für eine medikamentöse Therapie	26
3.3	Grenzen der konservativen Behandlung	28
4.0	Vorbedingungen für die Auswertung bei vergleichenden Untersuchungen	30
4.1	Statistische Prüfverfahren	32
5.0	Theoretische Grundlagen für eigene Untersuchungen	36
6.0	Eigene Untersuchungen	41
6.1	Aufbereitung des vorhandenen Datenmaterials	43

Teil I

7.0	Mittelwertvergleiche bei allen Augen ohne Differenzierung nach der Art des Glaukoms	47
7.1	Mittelwertvergleiche (operierte und nicht operierte Augen zusammengefaßt)	47

Seite

7.2 Mittelwertvergleiche der medikamentös erfolgreich behandelten Augen 48

8.0 Berücksichtigung des Schwellwertes P 50

8.1 Auswertung für alle Augen mit chronischem Glaukom unter Berücksichtigung des Schwellwertes P 51

8.2 Zusammenfassende Betrachtung für alle Augen mit chronischem Glaukom 53

8.3 Zusammenfassende Betrachtung für die erfolgreich therapierten Augen 54

Teil II

9.0 Vergleich der Miotikawirkung am einzelnen Auge 57

9.1 Einführung des Qualitätsmerkmales Q 58

9.2 Auswertung und Klassifizierung nach Q 60

9.3 Indirekter Vergleich der Miotika 61

9.4 Direkter Vergleich der einzelnen Miotika 71

10.0 Indirekter Vergleich bei allen nichtoperierten Augen 74

10.1 Direkter Vergleich jedes Miotikums mit jedem anderen bei allen nichtoperierten Augen 77

11.0 Diskussion 79

12.0 Zusammenfassung 84

13.0 Literaturverzeichnis 86

14.0 Tabellen 95

1.0 Problemstellung

Seit der ersten medikamentösen Behandlung des Glaukoms (1876 LAQUEUR) sind zahlreiche Miotika entdeckt, geprüft und empfohlen worden.

Vergleichende Untersuchungen über die drucksenkende Wirkung verschiedener Miotika sind von einer größeren Anzahl Autoren durchgeführt worden. Diese Ergebnisse sind deshalb für den Augenarzt von Bedeutung, weil sich daraus wesentliche Konsequenzen für die medikamentöse Druckeinstellung bei Glaukomkranken ergeben können.

Fände sich z.B. zwischen verschiedenen Medikamenten und ihren Kombinationen kein Unterschied hinsichtlich der drucksenkenden Wirkung, so müßte die routinemäßige Durchtestung aller dieser Mittel bei der medikamentösen Druckeinstellung als unnötig, ja sinnlos und als vermeidbare Zeitverschwendung betrachtet werden.

Die Qualitätsbeurteilung der Mischtropfensorten bzw. ihrer Einzelkomponenten hinsichtlich der drucksenkenden Wirkung erfolgt häufig nach empirisch aufgestellten Erfahrungswerten, die sich meist nur auf den Druckkurvenverlauf beschränken und durch entsprechende Funktionskontrollen ergänzt werden. Die durch klinische Erfahrung gewonnenen Aussagen, daß die Mischtropfen in ihrer Wirkung besser als ihre Einzelkomponenten sein sollen, sind in vielen Untersuchungen zwar gemacht worden, jedoch fehlen diesen Untersuchungsergebnissen häufig statistisch exakte Grundlagen, die vorhandene Unterschiede erst wirklich eindeutig werden lassen. Die Klassifizierung der einzelnen Tropfensorten ist bei näherer Betrachtung in vielen Untersuchungen statistisch nicht sicher begründet. Reine Mit-

telwertvergleiche, die meist als einzige Vergleichskriterien benutzt werden, berechtigen nicht immer zu der Annahme, wie später ausführlich dargestellt wird, daß Mischtropfen in jedem Fall besser als ihre Einzelbestandteile wirken.

Es soll in der vorliegenden Arbeit versucht werden, statistisch eindeutig relevante Signifikanzen zwischen den Wirkungsstärken der einzelnen Miotika nachzuweisen. Diese Beweisführung muß aus sicheren statistischen Methoden bestehen, um verwertbare, aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen.

1.1 Einleitung

Da der Augendruck wesentlich durch das Wechselspiel von sympathischen und parasympathischen Impulsen des vegetativen Nervensystems mitbestimmt wird, sollen im folgenden die Angriffspunkte lokalwirkender Medikamente erörtert werden, die bei einem gestörten Gleichgewicht dieser beiden Gegenspieler eingreifen und sie in ihrer Funktion hemmen oder fördern und somit zu einer Tensionssenkung führen können.

Vegetative Steuerung des Auges

Das Auge ist mit dem vegetativen System durch Faserzüge aus dem Grenzstrang des Sympathikus verbunden. Außerdem besteht eine parasympathische Verbindung durch Faseranteile, die dem N. oculomotorius beigegeben sind. Somit ist das Auge - wie jedes andere Organ - an die vegetative Steuerung angeschlossen.

Parasympathikus und Sympathikus sind aber keineswegs zwei anatomisch und funktionell getrennte antagonisti-

sche Prinzipien des vegetativen Systems. Beide Anteile besitzen zentrale Anschlüsse und sind damit gemeinsam in der sogenannten Führungszentrale des vegetativen Systems, im Zwischenhirn vertreten. Durch das Tierexperiment konnte dieses der Steuerung vegetativer Funktionen dienende "zentrale Zusammenspiel" von N. Sympathicus und N. Parasympathicus bewiesen werden (HOLLWICH, 1958)

Die Regulation des individuellen Normdruckes wird durch das Gleichgewicht zwischen sympathischen und parasympathischen Tonus gewährleistet. Sinkt der parasympathische Tonus, kommt es zur Druckdysregulation.

Eine Abnahme des vagalen Hemmungstonus führt stets zu einer extremen, reziproken Sympathikuserregung mit vermehrter Adrenalinausschüttung und damit,wie klinische sowie experimentelle Untersuchungen zeigen, zu einer Tensionserhöhung (THIEL).

Aufgabe des therapeutischen Prinzips ist es, die Leistung seines Gegenspielers, des Parasympathikus, zu steigern. Eine pharmakologische Einflußnahme auf letzteren erfolgt durch die direkten und indirekten Parasympathomimetika, deren Angriffspunkte und Wirkungsweise im nächsten Abschnitt besprochen werden.

Angriffspunkte der Miotika

Die Miotika greifen an verschiedenen Orten bei der Übertragung von Nervenimpulsen auf das Erfolgsorgan an. Ein Teil dieser Substanzen reagiert direkt mit dem Rezeptor, ein anderer Teil greift indirekt in den Stoffwechsel des Überträgerstoffes Acetylcholin ein.

Es werden zwei Hauptgruppen von lokalwirkenden Medikamenten unterschieden: (LEYDHECKER, 1958)

I Miotika

Diese unterscheiden sich in 2 Untergruppen:

1. die erste Gruppe greift unmittelbar am Muskel an; hierzu gehören Pilocarpin, Histamin.
2. Eine zweite Gruppe erregt direkt die Nervenenden; dies sind die Cholinabkömmlinge Acetylcholin, Mecholyl, Doryl, Carbachol.

II Cholinesterasehemmer

Diese Gruppe beeinflußt das Enzym Cholinesterase. Ein Teil dieser Präparate hemmt die Cholinesterase reversibel und verhindert so die Zerstörung des Acetylcholins; diese sind Eserin, Prostigmin und Physostigmin, ein anderer Teil zerstört die Cholinesterase irreversibel; hierzu gehören Mintacol, DFP und Tosmilen.

Da das Glaukom kein einheitliches Krankheitsbild bietet, wird mit der zur Verfügung stehenden Therapie lediglich versucht, ein Symptom der Krankheit, nämlich die Drucksteigerung zu beeinflussen (BÖCK, 1958). Das Sehvermögen verfällt hauptsächlich infolge des erhöhten Augendruckes. Deshalb wird der Druckregulierung das Hauptaugenmerk gewidmet.

Für eine erfolgsversprechende Anwendung der Miotika ist die Kenntnis des Druckkurvenverlaufes der einzelnen Glaukomaugen wichtig, da nur so der bestmögliche Zeitpunkt der Eintropfung im Tagesverlauf ermittelt werden kann.

Daß der Augendruck im Laufe des Tages kaum je konstant hoch bleibt, ist durch zahlreiche Untersuchungen über den Tensionsverlauf bei normalen und glaukomatösen Augen bekannt.

1.2 Tensionsverläufe

MALESNIKOW stellte schon am Anfang unseres Jahrhunderts (1904) fest, daß der Druck beim Glaukom- und beim normalen Auge tagsüber sich nicht auf konstanter Höhe hält, sondern Schwankungen aufweist. Aber KÖLLNER (1916) gebührt das große Verdienst, als erster in einer zusammenfassenden Arbeit auf die regelmäßigen täglichen Schwankungen des Augendruckes hingewiesen zu haben. Es ist immer wieder versucht worden, für Augen eines bestimmten Drucktyps, daß wirkungsbeste Präparat zu finden, um so eine Standardisierung in der medikamentösen Glaukomtherapie zu erhalten. Deshalb versuchten einzelne Autoren, die Druckkurven der Augen mit erhöhter Tension zu systematisieren und in verschiedene Typen mit einem jeweils charakteristischen Verlauf einzuteilen.

So beschrieb THIEL 1923 einen einheitlichen Druckverlauf bei 21 Patienten mit verschiedenen Glaukomformen, der seither für das Glaukom immer wieder gefunden wurde. (Typischer hoher Morgen- und relativ niedriger Abenddruck.) Kurven, die vom typischen Tagesverlauf abweichen, werden als atypischer oder inverser Druckverlauf bezeichnet.

HAGEN bestätigte 1925 die von THIEL gefundenen Druckverläufe für Glaukoma simplex, und zeigte die Parallelität der Kurven für beide Augen.

LÖHLEIN fand ebenfalls einen weitgehenden Parallelismus der Druckkurven für beide Augen mit primärem Glaukom. Weil er häufig einen hohen Nachtanstieg fand, forderte er schon 1926 in zweifelhaften Fällen von Glaukoma simplex nachts oder morgens zu messen, da sonst leicht zu Unrecht ein ausreichender Einfluß der Miotika auf den Augendruck angenommen werden könnte. Ein weiterer Einteilungsversuch wurde 1951 von LANGLEY und SWANLJUNG unternommen. Sie unterscheiden vier Typen von Druckverläufen:

1. "falling type", bezeichnet den von THIEL genannten Druckverlauf;
2. "double variation type", der häufigste Verlauf. Er hat zwei Spitzen, eine morgens (8 Uhr), eine nachmittags (16 - 18 Uhr);
3. "rising type", Anstieg mit geringen Schwankungen, aus am Morgen niedriger Drucklage zum Maximum gegen 16 bis 18 Uhr ansteigend.
4. "glate type", horizontaler Verlauf mit geringen unregelmäßigen Schwankungen.

Ebenfalls 1951 berichtete DUKE-ELDER über von ihm gefundene Druckverteilungen.

1. Fallender Typus mit Maximum nach dem Erwachen
2. Ansteigender Typus mit Maximum am Nachmittag
3. Typus mit Gipfel am Morgen und am Nachmittag.

McDONALD fand dagegen vier Typen des Druckverlaufs:

1. Kurven mit einem Druckmaximum am Tage
2. Unregelmäßige Verläufe mit jeweils einer Tages- und Nachtdruckspitze
3. Druckkurven mit einem gelegentlichen Ansteigen der Werte

4. Tensionskurven mit ausgesprochen in der Nacht liegenden Druckmaxima.

HUERKAMP beschrieb im gleichen Jahr die Ergebnisse von 70.000 Druckmessungen. 75 % seiner Fälle hatten um 24 Uhr einen niedrigeren Druck als um 8 und 17 Uhr. Meist war der Druck um 7 Uhr am höchsten. Im Spätstadium des Glaukoma simplex sollen Abendanstiege vermehrt auftreten. 72 % aller primären Glaukome haben nach seinen Ausführungen eine Tagesdruckkurve mit zwei Gipfeln.

Ein anderes Schema wird von HAGER (1956/58) mitgeteilt. Er teilt ein nach dem Druckverlauf:

a. Nachttyp: Druckanstieg nur in der Nacht oder in den frühen Morgenstunden (12,6 %)

b. Tagtyp: nachts geringe, tags verschiedenartig ansteigende Druckwerte (51,3 %)

c. Flachtyp: geringe Druckschwankungen meist um 30 mm Hg (12,0 %)

d. Variierender Typ: uncharakteristischer, keiner Gruppe zuzuordnender Verlauf (20,9 %)

e. Spitzentyp: von einem meist normalen Niveau aufsteigende, zeitlich nicht unbedingt in konstanten Intervallen auftretende steile und kurzdauernde Drucksteigerung (3,2 %)

und nach dem Druckniveau:

a. Niedere Drucklage: selten oder nie mehr als 30 mm Hg Augendruck, oft aber größere Tensionsschwankungen

b. Mittlere Drucklage: Werte meist zwischen 30 und 40 mm Hg, jedoch noch regelmäßig wiederkehrende

zu irgendeiner Tages- oder Nachtzeit spontan auftretende Senkungen des Druckes unter 28 mm Hg.

c. Hohe Drucklage: Hohes Druckniveau ohne Spontansenkungen.

Die von HAGER gefundenen Verläufe verdeutlichen besonders gut, daß häufige Druckmessungen am Tage und in der Nacht für die Erkennung und richtige Beurteilung des einzelnen Glaukomfalles nicht entbehrt werden können.

In seiner 1957 erschienenen Arbeit befaßte sich SAUTTER kritisch mit der HAGER'schen Einteilung. Er glaubte, daß es sich bei dieser schematischen Klassifizierung wie bei anderen ähnlichen nur um "summarische, rein qualitative, allgemein gehaltene Unterteilungen der Druckkurve" handle. Er möchte die Kurve als individuellen Einzelfall verstanden wissen.

SAUTTER unterscheidet nach Patientengruppen, indem er zwei Typen angibt:

1. Typ der vasomotorisch-emotionellen Drucksteigerung
2. Typ des "Glaukoms bei Arteriosklerose"

Die erste Gruppe setzt sich aus relativ jungen Patienten zusammen, deren Druckkurven höhere Spitzen und tiefe Remissionen zeigen. Diese Gruppe soll auf lokal verabreichte, drucksenkende Mittel gut ansprechen.

Zur zweiten Gruppe gehören meist ältere Patienten, die sich neben der allgemeinen Sklerose durch eine Sklerosierung des Kammerwinkelgewebes auszeichnen. Die Druckwerte schwanken nur wenig und sind von mittlerer Höhe. Diese Patienten sollen durch Medikamente kaum beeinflußbar sein.

Nach LEYDHECKER (1956) hat der diagnostische Wert einer Tagesdruckkurve eine größere Bedeutung, wenn man das Druckmaximum und alle Werte $\geq$ 22 mm Hg gesondert beachtet. Der Amplitude mißt er weniger Bedeutung bei. Es gibt eine Reihe nicht exakt faßbarer oder nur über einen längeren Zeitraum zu ermittelnde druckbeeinflußende Faktoren, die in Punkt 1.3 näher erörtert werden sollen.

1.3 Weitere Faktoren, die bei der Beurteilung von Miotika nötig sind

HAGER und eine Reihe anderer Autoren machten die Beobachtung, daß es nach sehr jähen und hohen Druckanstiegen spontane Abfälle bis zur Norm geben kann. Diese Erkenntnis ist insofern wichtig, da nicht jeder steile Tensionsabfall durch das verwendete Miotika bedingt sein muß.

Außerdem sind noch spontane periodische Augendruckschwankungen über einen längeren Zeitraum bei der medikamentösen Einstellung zu berücksichtigen (HAGER, 1958). Nach den Ausführungen ist es verständlich, wie schwer der Einfluß von Medikamenten zu beurteilen ist, wenn periodische Tensionsschwankungen und spontane Druckabfälle möglich sind. Deshalb wäre eine genaue Analyse des Druckverlaufes jedes einzelnen Auges vor Beginn der Einstellung wünschenswert, um Spontanschwankungen oder nächtliche Anstiege zu erfassen.

Neben dem Tensionsverlauf ist bei der medikamentösen Therapie noch auf Wirkungsstärke und -dauer bei den verschiedenen Tropfen zu achten. Es ist üblich, zwischen stark und schwach wirkenden Miotika zu unterscheiden. Diese Einteilung gründet sich auf die klini-

sche Erfahrung, bei der aber vorwiegend die miotische Wirkung des Mittels als Beurteilungsgrundlage diente. Der miotische und der drucksenkende Effekt laufen aber keineswegs immer parallel. In besonderen Fällen können sie sogar entgegengerichtet sein (SAKO, 1955; LEYDHECKER, 1960; CLARKE, 1939). Man darf deshalb nicht folgern, daß bei einem nur wenig erhöhten Augendruck ein "schwaches", bei einem sehr hohen Augendruck ein "starkes" Miotikum erforderlich ist. Mitunter ist sogar das Gegenteil notwendig. Es können keine festen Regeln über die Wirkungsstärke und damit verbundene unerwünschte Begleiterscheinungen der Medikamente aufgestellt werden.

Es soll dasjenige Medikament verordnet werden, das bei geringster Dosierung und niedrigster Konzentration den Augendruck zu normalisieren vermag. Allgemein gesagt, soll das schwächste gerade ausreichende Miotikum gegeben werden, nach THIEL "so wenig wie möglich, so viel wie nötig".

Von einer bestimmten Konzentration des Medikamentes an ist eine Steigerung sinnlos, da sich weder Wirkungsdauer noch Pupillenweite wesentlich ändern (HAGER, THIEL).

HARMS prüfte mit Hilfe der Eintropfenkurfe Stärke und Dauer der Drucksenkung, um möglichst rasch das wirksamste Medikament herauszufinden. Trotzdem wird man laufend prüfen müssen, ob dieses Mittel sich auch bei Dauerbehandlung bewährt und gut vertragen wird. Die Verträglichkeit ist im allgemeinen leider um so schlechter, je stärker das Medikament ist. Schließlich ist es auch nach einem längeren Zeitintervall immer wieder notwendig, sich davon zu überzeugen, daß die Voraussetzungen für die Festlegung der Behandlung nach wie vor gegeben sind.

Die Wirkung der Miotika tritt zwar rasch ein, klingt aber auch verhältnismäßig schnell wieder ab. Der Druck wird durch sie nicht gleichmäßig über den ganzen Tag gesenkt (LÖHLEIN 1926, 1929; THIEL, 1922, 1923, 1954; HARMS, 1952). Da die Patienten auf die einzelnen Miotika auch noch verschiedenartig ansprechen, empfiehlt es sich, bei jedem Patienten die Wirkung jedes einzelnen Miotikums zu testen. Außerdem muß beachtet werden, um welches Miotikum es sich dabei handelt, da es eine verschieden lange Wirkungsdauer haben kann. An sich wäre es wünschenswert, so lange mit der Eintropfung des nächsten Miotikums zu warten, bis seine Wirkung abgeklungen und damit das ursprüngliche Tensionsniveau wieder erreicht ist. Aus zeitlichen Gründen ist dies aber oft nicht möglich. Es darf dann nicht von der absoluten Senkung in mm Hg ausgegangen werden, sondern muß in Rechnung gestellt werden, daß bei gesenkter Ausgangslage schon ein geringerer Druckabfall bereits den gleichen oder sogar einen besseren Effekt anzeigt. Bei geringer Tensionsteigerung kann auch nur eine geringe Senkung erwartet werden.

Bei einer hohen Drucklage wird dagegen der Tensionsabfall stärker sichtbar sein.

Neben der Wirkungsstärke und -dauer ist bei der Beurteilung von Miotika noch an das Auftreten von paradoxen Reaktionen zu denken. So ist eine tensionssteigernde Wirkung einzelner Miotika häufig im Tierversuch beobachtet worden (HAGER, 1955, 1956; HARMS, 1952, 1956; HAUCH und BIGGINS, 1949; KÖLLNER, 1916, 1918, 1920; SCHMIDT-RIMPLER, 1896, 1908; THIEL, 1922, 1923, 1924, 1925, 1931, 1952, 1954; WESSELY, 1908, 1913, 1915, 1916, 1918, 1950; BUTLER, 1952; HAAS, 1948; GÜNTHER, 1947, 1949; LEYDHECKER, 1952, 1954; ZEKMAN und SNYDAKER, 1953).

HAGER teilte mit, daß es nach seinen klinischen Erfahrungen auch bei Menschen offenbar gar nicht so selten ist, daß Miotika den Augendruck steigern; und zwar können dies grundsätzlich alle Miotika tun. Auch zeigten seine Beobachtungen, daß die am Anfang der Tropfengabe festgestellte drucksenkende Wirkung bei Daueranwendung häufig nicht mehr nachweisbar war. Warum ein Miotikum durch häufiges Tropfen bzw. durch Konzentrationserhöhung paradoxe Reaktionen hervorrufen kann, ist noch nicht genügend geklärt.

Derartige Beobachtungen zeigen, wie notwendig außer der Testung die Überprüfung der Medikamentenwirkung auch bei Dauerbehandlung ist.

1.4 Tensionskontrollen

Ein weiteres Problem bei der Testung und Bewertung eines Medikamentes ist die Wahl des richtigen Zeitpunktes der Messung, um alle Druckanstiege erfassen und die zeitlich richtige und damit wirkungsvolle Eintropfung vornehmen zu können.

HAGER forderte die häufige Druckmessung, um den Zeitpunkt herauszufinden, an denen Druckspitzen immer wieder auftreten, die eine besondere Aufmerksamkeit bei der Therapie erfordern. Bestehen starke und regelmäßige Tagesschwankungen, wird es zweckmäßig sein, das Miotikum vor dem erwarteten Anstieg zu geben. Liegen starke und unregelmäßige Schwankungen des Augendruckes vor, kann mit vereinzelten Messungen das Druckverhalten nicht erfaßt werden. Durch die Wahl des geeigneten Zeitpunktes kann die Gesamtdosis und die Zahl der täglichen Tropfengaben verringert werden. Die Tensionskontrolle sollte immer an den Nahtstellen der Therapie, d.h. kurz vor dem Eintropfen erfolgen.

2.0 Probleme bei der Kombination von Miotika

Einer besonderen Besprechung bedürfen die in der Literatur widersprechenden Ansichten über Miotikakombinationen.

Nach der mir zur Verfügung stehenden Literatur, verwendete bereits L. MÜLLER 1934 eine Lösung von Pilocarpin und Eserin bei erhöhter Tension. Die kombinierte Anwendung von Metacholin und Prostigmin empfahlen CLARKE (1939) und SWAN (1942), wobei Prostigmin oder Eserin die Zerstörung von Metacholin verlangsamen sollte.

LOWENSTEIN und LOEWENFELD berichteten 1953 über eine Kombination von Pilocarpin und Eserin, die an gesunden Augen zusammen stärker wirken sollte, als bei Gabe jedes Mittels einzeln.

Auch LEYDHECKER (1960) fand bei einem Teil seiner untersuchten Augen mit erhöhtem Druckniveau die i.o. Tension unter der Behandlung mit Mischtropfen bestehend aus Pilocarpin, Mintacol und Prostigmin erheblich niedriger als bei der Therapie mit deren einzelnen Komponenten. Er begann mit Pilocarpin 1 %ig und steigerte, falls die Wirkung ungenügend war, in folgender Reihenfolge: Pilocarpin 2 %ig - Prostigmin 1 %ig - Mintacol 1 % - Mischtropfen. In einem anderen Teil seiner Fälle erwiesen sich die einzelnen Komponenten als ebensogut wirksam wie die Kombination selbst. Eine schlechtere Wirkung der Mischtropfen im Vergleich mit ihren einzelnen Bestandteilen sah er nie.

MÜLLER und GLASENAPP (1952) gelangten zu ähnlichen Ergebnissen. Sie konnten mit der Kombination von Pilocarpin, Carbaminoylcholin, Mintacol, Prostigmin und Suprarenin unter Umständen die Tension normalisieren,

wenn diese Medikamente einzeln versagt hatten.

Ihre klinischen Erfahrungen widersprachen der Auffassung, daß die Anwesenheit reversibler Hemmer der Cholinesterase die Wirkung von irreversiblen Hemmern beeinträchtige. Dieser Ansicht nachhhätte der irreversible Cholinesterasehemmer Mintacol allein eine stärkere Wirkung entfalten müssen als in Kombination mit dem reversiblen Hemmer Prostigmin. Für diese Diskrepanz zwischen fermentchemischen Ergebnissen und klinischen Erfahrungen versuchten LEYDHECKER, DARDENNE und HELFERICH (1957) in eigenen ausgedehnten Untersuchungen eine Erklärung zu finden. Sie bestimmten die Aktivität der Cholinesterase und ihre Hemmung durch Prostigmin bzw. Mintacol oder durch die Kombination beider Mittel an der Rinderiris. Ihre Versuche zeigten, daß sich unter bestimmten Bedingungen Mintacol und Prostigmin verstärken können. Entscheidend hierfür sei das Verhältnis der Konzentrationen beider Miotika zueinander bei gleichzeitiger Anwesenheit von Acetylcholin.

Im Versuchsablauf kamen sie zu folgenden Einzelergebnissen. "Eine mittelstarke bis schwache Mintacolkonzentration wurde durch Prostigmin verstärkt. Wird jedoch die Mintacolkonzentration erhöht, tritt nach anfänglicher Wirkungssteigerung eine Hemmung ein. Ein besserer Effekt scheint also bei der maximalen Mintacolkonzentration nur so lange anzuhalten, bis diese noch nicht ihre volle Hemmung erreicht hat. Maximale Konzentrationen für beide Medikamente zeigten einen geringeren Erfolg als jedes einzelne Mittel für sich."

Der Zeitraum bis zum vollen Wirkungseintritt und die Dauer der verstärkten Wirkung hängt also wesentlich von der Mintacolkonzentration in der Kombination ab.

Auf die klinische Glaukombehandlung lassen sich jedoch diese in vitro gewonnenen Ergebnisse nur mit Einschränkungen übertragen, weil die Fermentverhältnisse nicht exakt nachgeahnt werden können. So ist nicht genau bekannt, in welcher Menge Cholinesterase im Gewebe nachgebildet wird und in welcher Menge Acetylcholin im Gewebe bei Dauerbehandlung vorhanden ist. Über die Medikamentenkonzentration im Kammerwasser und im Gewebe nach Eintropfen in den Bindehautsack haben wir wenig Kenntnis. Die Haftdauer der Miotika am Gewebe kann unterschiedlich sein und damit einen Einfluß auf die unterschiedliche Wirkung einzelner oder kombinierter Miotika haben. Wenn die Tropfenkombination auf dem Weg vom Bindehautsack zum Ferment in gleichem Maße verdünnt wird, könnte klinisch erwartet werden, daß sich die Einzelkomponenten verstärken, da sie jetzt in submaximaler Konzentration die Cholinesterase optimal hemmen können.

Eine stärkere Hemmung der Cholinesterase und damit eine ebenso beträchtliche Wirkungssteigerung wie im Vergleich zur Kombination selbst, kann bei Gabe ihrer Einzelkomponenten nur erzielt werden, wenn die Miotikamenge am Ferment durch höhere Konzentration oder durch häufigeres Tropfen maximal ist. Wegen der aber meist dann auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen bzw. Ciliarspasmen dürfte sich eine solche Wirkungssteigerung durch Erhöhung der Konzentration bei Verabreichung nur eines einzelnen Mittels für die Dauerbehandlung weniger eignen (MÜLLER und GLASENAPP, 1950).

Gegen eine Kombination verschiedener Miotica sprachen in vitro Experimente und Beobachtungen der Pupillenweite im Tierversuch. So beobachteten WIRTH (1949,

1950) und HECHT (1950) an der Katzenpupille eine Abschwächung von Mintacol durch Physostigmin. AUGUSTINSSON (1953) und DUBOIS (1949) bestätigten ebenfalls durch ihre Versuche an der Katzenpupille, daß reversible Hemmer der Cholinesterase das Ferment vor der Zerstörung durch irreversibel wirkende Hemmer schützen: Prostigmin und Eserin schützen die Cholinesterase gegen die Zerstörung durch DFP.

Auch Beobachtungen von SWAN und GEHRSITZ (1951) an Albinokaninchen zeigten, daß die durch DFP oder Physostigmin erzeugte Miosis durch Pilocarpin gemindert wird. Die durch DFP verengte Pupille soll sich sogar bei späterer Pilocarpingabe vorübergehend erweitert haben.

Die Kombination von Pilocarpin und Eserin soll nach Versuchen von SWAN (1953) an der Kaninchenpupille weniger wirksam sein, als die von Physostigmin allein in maximaler Dosierung. Gegen diese Kombination sprach sich derselbe Autor auch bei akutem Glaukom aus. Der größte Teil der Autoren sind der Meinung, daß ähnlich wie bei den Ergebnissen von LEYDHECKER, DARDENNE und HELFERICH, bei maximal wirksamen Konzentrationen Cholinesterasehemmer schwächer wirken, wenn sie mit Mitteln kombiniert werden, die direkt an der Muskelzelle angreifen.

Die miotische Wirkung, nach der diese Autoren den Erfolg der verschiedenen Kombinationen gegenüber ihren einzelnen Bestandteilen beurteilten, gibt aber kein Maß für die Wirkung auf den i.o. Druck an. SAKO vertrat 1955 die Auffassung, daß die Beobachtung und Messung der Miosis bei Kaninchen keinen Rückschluß auf die tensionsmildernde Wirkung der Miotika zuläßt. So fand er nach örtlicher Anwendung von Atropin am Kaninchenauge eine Drucksenkung durch Pilocarpin, ob-

gleich sich die Pupille nicht verengte. Wurde erst Pilocarpin und danach Eserin getropft, so bewirkte letzteres zwar eine geringere Miosis als am zuvor unbehandelten Auge, doch war die Drucksenkung stärker als nach Pilocarpin allein.

Aus diesen gegensätzlichen Ergebnissen und Aussagen ist ersichtlich, daß aus dem Grad der Miosis bei Kaninchen nicht ohne weiteres auf die gegenseitige Hemmung oder Verstärkung der Miotika geschlossen werden darf.

Nach diesen Ausführungen können weder Befürworter und Gegner einer Kombinationstherapie eine allgemein gültige Antwort für die medikamentöse Glaukomtherapie angeben. Es gibt keine eindeutigen Kriterien, die für oder gegen eine Kombinationsbehandlung bei Glaukomaugen mit einem bestimmten Drucktypus vor Therapiebeginn sprechen. LEYDHECKER's (1960) Satz hat auch heute noch Gültigkeit: "Man muß, wie auch sonst bei der medikamentösen Behandlung des Glaukoms das geeignete Mittel individuell bestimmen und bei Versagen der einzelnen Mittel kritisch prüfen, ob man mit Mischtropfen mehr erreicht als mit deren Einzelkomponenten."
Als Fazit der experimentellen Versuche und klinischen Prüfungen kann jedoch für Miotikakombinationen folgendes gesagt werden: "Wenn die Konzentrationen der Miotika submaximal wirksam werden, dann unterstützen sie sich in ihrer Wirkung sowohl in vitro als auch in vivo. Wird jedoch jedes Mittel in seiner maximal wirksamen Konzentration angewandt, dann werden sie sich in vitro hemmen und in vivo höchstwahrscheinlich ebenfalls nicht verstärken."

In den folgenden Punkten wird an Hand von Literaturangaben über die Höhe des Innendruckes am gesunden Auge

diskutiert, sowie über die Problematik der statistischen Grenzziehung zum Glaukomauge. Anschließend wird erörtert, bei welchem Druckniveau von einer ausreichenden Kompensation durch ein Miotikum gesprochen werden kann. Der letzte Abschnitt dieses Kapitels befaßt sich mit den Grenzen der medikamentösen Glaukomtherapie. Die folgenden Ausführungen sollen klarlegen, wie verschieden die Ansichten über die Höhe der Tension bei normalen und glaukomatösen Augen sind und welche Druckhöhe für eine zufriedenstellende Behandlung mit Miotika erforderlich ist. Der Erfolg bzw. Mißerfolg der medikamentösen Glaukomtherapie orientiert sich klinisch hauptsächlich am Druckniveau. Bei statistischen Prüfungen von Miotikawirkungen muß eine fixe oder auch gleitende Tensionsgrenze als Kriterium für eine Klassifizierung dienen.

3.0 Statistische Angaben und Berechnungen über den Druck am gesunden Auge sowie die Grenzziehung zwischen normalem und erhöhtem Augeninnendruck

SCHIÖTZ gab 1908 als obere Grenze des normalen Augendruckes 30 und als untere 19 mm Hg an. In der nachfolgenden Zeit wurden hiervon erheblich abweichende Werte mitgeteilt.

Die als physiologisch anzunehmenden Druckwerte liegen nach den Untersuchungen von GJESSING (1921) zwischen 13 und 36 mm Hg. THIEL und MÜLLER (1930/31) berechneten für die untere Grenze 12 bis 24 mm Hg und für die obere zwischen 25 und 36 mm Hg. Damit ist aber nicht gesagt, daß jeder innerhalb dieser Grenzen liegende Wert normal sein muß (WEEKERS, 1955; FRIEDENWALS, 1949; VAIL, 1949).

GLEES versuchte 1952, die Unstimmigkeiten über die

Grenzwerte zu klären. An Hand eines großen Beobachtungsmaterials untersuchte er erneut den Schwankungsbereich des physiologischen Augendrucks. Sein gefundener Mittelwert lag bei 20,30 mm Hg. Die nach der Formel

$$\sigma = \pm\sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n - 1}}$$

berechnete Streuung lag bei ± 3,789 und der mittlere Fehler des Mittelwerts $M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ betrug 0,14. Wenn die einzelnen Druckwerte ihrer Häufigkeit nach betrachtet werden, so lag der Schwankungsbereich zwischen 10 und 30 mm Hg, das Maximum bei 22 mm Hg. Der Mittelwert fällt nicht mit dem Maximalwert zusammen, er liegt in der Normalverteilung links von ihm. Ein Vergleich mit dem GJESSING'schen Material ergibt eine Verschiebung um etwa 3 - 6 mm Hg für alle Werte nach oben.

WEEKERS und NORDMANN (1955) ermittelten beim liegenden Patienten mit dem SCHIÖTZ-Tonometer einen mittleren Druckbereich von 15,7 - 16,8 mm Hg. Als obere Grenze gaben sie 24,5 mm Hg an.

GOLDMANN (1957) fand an 400 normalen Augen mit dem Applanationstonometer im Sitzen einen mittleren Druck von 15,45 ± 2,52 mm Hg mit einer oberen Grenze von 21 mm Hg.

VAN BEUNINGEN's (1966) Untersuchungen ergaben unter Berücksichtigung der SCHIÖTZ-Eichung und der von GOLDMANN mit dem Applantionstonometer angegebenen Werte folgende Grenzen; der normale Augendruck lag zwischen 15 und 16 mm Hg; Druckwerte unter 8 mm Hg sind als hypotone Werte, Druckwerte über 21 - 22 mm Hg als verdächtig auf Glaukom anzusehen. Werte über 24 mm Hg sind seiner Ansicht nach wahrscheinlich glaukomatös, ab 26,5 mm Hg sicher pathologisch erhöht.

3.1 Statistische Grenzziehung zwischen normalem und erhöhtem Augeninnendruck

Für die Grenzziehung zwischen normalem und pathologischem Verhalten wird in der medizinischen Statistik im allgemeinen die 2 σ Grenze benutzt, d.h., daß die Wahrscheinlichkeit für die absolute Differenz $> 2\sigma$ zwischen einer zumindest angenähert normalverteilten Variablen und ihrem Mittelwert kleiner als 4,5 % ist.

LEYDHECKER (1961) gibt als Mittelwert bei gesunden Augen 15,5 mm Hg an. Er klassifiziert die Druckwerte ihrer Häufigkeit nach:

$$M + 2\sigma = 20 \text{ mm Hg}$$
$$M + 3\sigma = 23 \text{ mm Hg}$$

Höhere Werte werden von ihm als sicher pathologisch angesehen. Die heute übliche Auffassung über die Normgrenzen des i.o. Druckes ist, daß Druckwerte über 25 mm Hg sicher pathologisch, Werte zwischen 21 bis 25 mm Hg verdächtig sind. Man geht dabei von der Voraussetzung aus, daß die Gesamtpopulation bezüglich des Merkmales Druck bimodal (zweigipflig) verteilt ist und damit aus zwei Teilpopulationen, den "Nichtglaukomen" und den "Glaukomen" besteht, die sich beide zwischen 21 und 25 mm Hg überschneiden. Zu dieser Vorstellung haben besonders die Ergebnisse der umfangreichen Reihenuntersuchungen von LEYDHECKER beigetragen.

Als signifikante Grenze setzte MAKUBE (1968) den 3σ -Bereich (= 99,73 %) fest, Gemessene Werte, die zwischen dem 2σ - und dem 3σ -Bereich der normalverteilten Grundgesamtheit aller gesunden Augen liegen, werden als fraglich pathologisch angesehen, Werte innerhalb des 2σ -Bereiches als nicht pathologisch (95,45 %).

LEYDHECKER und NIESEL (1954) ermittelten die physiologische Grenze bei glaukomverdächtigen Augen mittels Belastungsproben. Zur Beurteilung, ob Druckanstiege pathologisch oder normal sind, verwendeten sie hauptsächlich die Streuungen um den Mittelwert.

BECHRAKIS beschäftigte sich 1970 kritisch mit der Auffassung, die eine solche Bimodalität als gegeben voraussetzt. Bestände eine solche Zweigipfligkeit hinsichtlich der Gesamtverteilung nicht, dann würden die oben genannten Druckgrenzen als Grenzkriterien nicht mehr gelten. Eine Trennung in Glaukom- und Nichtglaukomträger nur auf Grund des i.o. Druckes wäre dann ohne weitere ergänzende Informationen willkürlich und nicht mehr haltbar. Er setzt sich diesbezüglich kritisch mit vier bekannten Statistiken aus der Literatur auseinander. (LEYDHECKER und ARMALY für SCHIÖTZ-Tonometer und der von HOLLOWS und GRAHAM und von ARMALY für Applanationstonometer nach GOLDMANN.)

BECHRAKIS bildete aus der Gesamtpopulation Gruppen von je 2 mm Hg Breite. Die so erhaltene Verteilung des i.o. Druckes wies einen linkssteilen Charakter auf. Bekannt ist, daß in der Biologie eine steile Verteilung meist dann entsteht, wenn

1. die Verteilung des Merkmales (in unserem Fall der Druck) nach einer Richtung sich dem Wert Null nähert,
2. von einer Seite ein Hemmfaktor wirksam wird,
3. nach einer Seite ein Wachstum des Merkmales eintritt und
4. bei Kombinationen dieser Möglichkeiten.

BECHRAKIS betrachtet einen i.o. Druck von 6 mm Hg als Fluchtpunkt der Verteilung. Wahrscheinlich ist er

bestimmt durch den Minimalwert des episkleralen Venendrucks. Dieser Wert von 6 mm Hg kann beim gesunden Auge aus abflußtechnischen Gründen kaum unterschritten werden. Bei den erwähnten Autoren und bei einem eigenen untersuchten Kollektiv (1235 Augen) zeigte er, daß der i.o. Druck der untersuchten Stichproben nach entsprechender logarithmischer Transformation mit großer Wahrscheinlichkeit statistisch annähernd normal verteilt war und keine deutliche Bimodalität aufwies. Nach seinen Ergebnissen wachsen die Durchschnitte und die Streuungen nach den höheren Druckwerten im allgemeinen mit zunehmendem Alter, während im Gegensatz dazu die Streuungen nach unten gleichbleiben. Dies weist auf ein Steigen des i.o. Druckes mit zunehmendem Alter hin. Mit der Höhe der Tension steigt erfahrungsgemäß die Wahrscheinlichkeit eines pathologischen Prozesses. Es fehlen aber bisher Unterlagen, die klar feststellen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit der Beteiligung eines pathologischen Vorgangs bei einer bestimmten Druckhöhe ist. Eine Trennung in Glaukome und Nichtglaukome nur auf Grund des i.o. Druckes wäre daher ohne zusätzliche Information nicht berechtigt.

Es bleibt die klinische Erfahrung, die die Glaukomaugen in die höheren Druckwerte einordnet. Die gebräuchlichste, bisher ermittelte obere Grenze des normalen i.o. Druckes bei 21 bis 25 mm Hg ist eine gleitende Grenze, die für jedes Auge individuell verschieden sein kann. Sie findet eine Rechtfertigung als Bezugsgröße für die Beobachtung des Kurvenverlaufes, ist aber für die Diagnosestellung eines Glaukoms nicht aussagekräftig genug. Es bleibt eine offene Frage, welcher i.o. Druck ausreichend für die sichere Diagnose eines potentiellen Glaukoms ist.

Entscheidend für den Arzt ist die Frage, wann eine medikamentöse Behandlung mit einem Miotikum bzw. mit einer Kombination erfolgreich ist, und wann diese zu Gunsten eines operativen Eingriffs abgebrochen werden muß. Meist kann dies erst nach längerer, systematischer Durchtestung verschiedener Miotika beantwortet werden.

Im nächsten Abschnitt sollen die Kriterien diskutiert werden, die angeben, wann ein Glaukomauge durch ein Miotikum ausreichend kompensiert ist. Diese Kriterien sollen Aufschlüsse darüber geben, welcher therapeutische Weg, der konservative oder der operative, eingeschlagen werden muß. Da das Druckverhalten für das Glaukomauge das entscheidende Symptom ist, wird die Tensionshöhe während der medikamentösen Behandlung als Hauptkriterium benutzt. Die Prüfgrößen müssen sich auch bei Dauerbehandlung als geeignete Parameter erweisen.

3.2 Kompensationskriterien für eine medikamentöse Therapie

Bei welchen Druckhöhen kann von einer zufriedenstellenden Behandlung und ausreichenden Kompensation an Glaukomaugen gesprochen werden?

Für LEYDHECKER ist die Therapie erfolgreich, wenn der intraoculare Druck stets unter 20 mm Hg bleibt. Selbst geringe Drucksteigerungen von 22 - 26 mm Hg, die von manchen Augenärzten als ausreichende Regulation angesehen werden, bewirken nach seinen Erfahrungen innerhalb von 3 Jahren bei über 40 % der Glaukomkranken eine Verschlechterung des Gesichtsfeldes und der Sehfunktion.

Bei ambulanter Behandlung hielt er die erste Einstellung für gelungen, wenn mindestens 12 Messungen Werte bis höchstens 20 mm Hg ergaben.

Ungenügend war die Wirkung, wenn wiederholt unter der Therapie eine Tension vom Teilstrich 3,5 oder höhere Druckwerte vorkamen. Außer den Tensionsspitzen muß die Höhe der Tagesschwankungen während der Behandlung berücksichtigt werden. Er hält Druckschwankungen um 10 mm Hg nicht für schädlich. Falls aber während der Eintropfungen manchmal eine Tension um 10 mm Hg, dann wieder ein Wert von 20 mm Hg gefunden wurde, scheint der niedrigere Druck ein Hinweis dafür zu sein, daß bei diesem Auge der individuelle Normdruck näher bei 10 als bei 20 mm Hg liegt und deshalb die statistisch zwar noch normalen Druckwerte von 20 mm Hg für dieses Auge zu hoch sind. In diesem Fall müßte für eine ausreichende Kompensation ein Medikament verordnet werden, das die Tension nicht über 16 oder 17 mm Hg ansteigen läßt.

HAGER teilt die Ergebnisse bei Dauerbehandlung in drei Stufen ein:

1. "kompensierte Augen", deren Tensionsniveau auf mindestens 25 mm Hg oder darunter gesenkt wurde und bei denen auch unter Belastungsproben keine höheren Werte als 28 mm Hg zu verzeichnen waren. Außerdem durfte das Ausmaß der täglichen Tensionsschwankungen im allgemeinen nur 6 mm Hg, vereinzelt höchstens 10 mm Hg betragen.

2. "fraglich kompensierte Augen", deren Tensionsniveau zwischen 25 und 28 mm Hg lag. Bei ihnen wurden entweder spontan oder unter Belastung ganz vereinzelt noch Tensionswerte zwischen 30 und 35 mm Hg erreicht.

Als "fraglich kompensiert" wurden auch die Augen bezeichnet, die zwar ein sehr niedriges Tensionsniveau zeigten, deren Schwankungen aber mehr als 10 mm Hg betrugen.

3. "nicht kompensierte" Augen

Allgemein kann gesagt werden, daß nicht nur ein bestimmter Durchschnittsdruckwert als Maß für eine gute Einstellung gelten kann, sondern daß andere Prüfgrößen wie das Ausmaß der Tensionsschwankungen und die Höhe und Anzahl der Maximalwerte für eine exakte Beurteilung mit herangezogen werden müßten. Lästige Nebenwirkungen der angewendeten Miotika, geringe Erfolgsaussichten bei Dauerbehandlung und laufende Verschlechterung der klinischen Funktionskontrollen können trotz ausreichender Drucksenkung zu einem Abbruch der konservativen Behandlung führen. Im nächsten Kapitel werden diejenigen Bedingungen, die bei Versagen der Miotika einen operativen Eingriff erfordern, erörtert.

3.3 Grenzen der konservativen Behandlung

Eine medikamentöse Behandlung ist nicht oder nicht mehr angezeigt.

a. wenn die klinische Prüfung die Unwirksamkeit aller gebräuchlichen Mittel ergeben hat, d.h. wenn die Tension trotz der stärksten vom Patienten vertragenen Konzentrationen nicht auf niedrigere Werte abfällt. Erfolgt die Drucksenkung nicht unter ein bestimmtes Niveau, kann auch mit vermehrter Tropfengabe, die häufig unangenehme Begleiterscheinungen,wie Ciliarspasmen etc. hervorrufen, bei der Dauerbehandlung keine Kompen-

sation mehr erreicht werden. Aber auch bei jenen Fällen, wo öfter als zweimal täglich das Medikament angewendet werden muß, um den Druck innerhalb befriedigender Grenzen zu halten, ist häufig die Operation der konservativen Behandlung vorzuziehen. In der Praxis zeigt sich immer wieder, daß nur die wenigsten Kranken eine solche Behandlung regelmäßig durchführen (BÖCK, 1958).

b. wenn die Sehfunktion trotz dauernder, annähernder Normalisierung des Augendruckes zunehmend verfällt und sich fortschreitende Gesichtsfeldausfälle feststellen lassen (GASTEIGER, 1952; TRONCOSO, 1941; CURRAN, 1948; SOURDILLE, 1955; BOYD, 1955; HILL, 1956).

c. wenn eine Überempfindlichkeit der Bindehaut, der äußeren Haut und der Lider gegen Miotika besteht (ALDEN-JONES, 1938; THEODORE, 1953, HOLMBERG, 1955).

d. wenn eine Gewöhnung eintritt. Häufig werden gar nicht selten im Verlaufe einer konservativen Behandlung die Medikamente weniger wirksam. In solchen Fällen kommt es trotz anfänglicher erfolgreicher Therapie zu einer Weiterentwicklung der Krankheit (HAGER, 1958).

e. wenn bei einem akuten Glaukomanfall der Druck nicht in spätestens 12 Stunden normalisiert werden kann (LEYDHECKER, 1960; DUNNINGTON, 1949, SCHEIE, 1949).

Es muß jedesmal die Gesamtsituation des Kranken in Betracht gezogen werden, sein Alter, sein Beruf, sein allgemeiner Gesundheitszustand und das Ausmaß seiner

Behinderung durch die medikamentöse Therapie, der Zustand von Gesichtsfeld und Linse. Gelingt es mit einer Medikation, die der Kranke aller Voraussicht nach auch pünktlich einhalten kann, den Druck und den tonographisch gemessenen Abflußwiderstand innerhalb normaler Grenzen zu halten und tritt keiner der hier aufgeführten Fälle ein, die zum Abbruch der konservativen Behandlung führen, kann eine Operation vermieden werden.

Bevor sich der Augenarzt zur Operation entschließt, sollten alle medikamentösen Möglichkeiten ausgenutzt werden.

4.0 Vorbedingungen für die Auswertung bei vergleichenden Untersuchungen

Wird die medikamentöse lokale Behandlung eingeleitet, müssen die verwendeten Prüfgrößen und statistischen Methoden sowie gewisse Grundvoraussetzungen exakt definiert sein, damit eine einwandfreie Beurteilung für den Vergleich der Wirkungsstärken verschiedener Miotika möglich ist. Welche Methoden der Prüfung beim Vergleich zwischen mindestens zwei Miotika sind erlaubt bzw. notwendig, um gesicherte Ergebnisse zu bekommen und welche Prüfgrößen müssen für eine exakte Beurteilung der Wirksamkeit der einzelnen Medikamente herangezogen werden?

Vorbedingungen für eine Auswertung

Als ideale Voraussetzungen sollten genau definierte Anfangssituationen bei Versuchsbeginn vorhanden sein. Der klinische Funktionszustand und die anatomischen Gegebenheiten sollten bei den zu prüfenden Augen in etwa gleich sein.

LÖHLEIN, HAGER, THIEL, MÜLLER und GLASENAPP et al. fordern außerdem, daß schon vor Anwendung drucksenkender Medikamente die "Normalkurve" des betreffenden Auges über mindestens 3 Tage geführt wird. Denn erst durch die Kenntnis von "Leerkurven" kann nach Aussage dieser Autoren aus dem veränderten Druckkurvenverlauf bei Gabe des zu erprobenden Mittels auf dessen Wirkungsstärke und -dauer ein zuverlässiger Schluß gezogen werden. Sind Leer- bzw. Ausgangswerte vorhanden, können diese mit den Tensionsgrößen verglichen werden, die sich nach Verabreichung des Miotikums einstellen. Wird ein zweites Miotikum am gleichen Auge getestet, müßte theoretisch so lange mit der Eintropfung gewartet werden, bis die Wirkung des ersten Mittels vollkommen abgeklungen und das ursprüngliche Tensionsniveau wieder erreicht ist.

In der Klinik sind diese Bedingungen für eine wirklich exakte Aussage über Wirkungsqualitäten der einzelnen Miotika nur schwer erfüllbar; teils sind die Tensionswerte bei Behandlungsbeginn zu hoch, um Leerkurven über mehrere Tage führen zu können,teils sind Durchführung und Kosten im normalen klinischen Betrieb zu aufwendig. Deshalb haben fast alle Wirksamkeitsprüfungen mehr vergleichenden Charakter. Absolute Bewertungen der Qualität von Miotika sind aus besagten Gründen schwer durchzuführen und wenn sie gemacht werden, sehr kritisch auf Aussagekraft und Eindeutigkeit zu prüfen. - Über weitere Einflüsse, wie spontane periodische Druckschwankungen, paradoxe Reaktionen, Nachlassen der Wirkung der Miotika und individuelle Faktoren, die einen mittelbaren bzw. unmittelbaren und damit einen nicht sicheren abschätzbaren und meßbaren Einfluß auf den Druck haben, ist schon gesprochen worden.

4.1 Statistische Prüfverfahren

Biologische Verteilungskurven sind gewöhnlich mehr oder weniger unsymmetrisch. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die schiefen Häufigkeitsverteilungen recht gut symmetrisch werden, wenn man nicht die gemessenen Größen selbst, sondern deren Logarithmen aufträgt.

Daß innerhalb der einfachen σ-Grenzen ($\bar{x} \pm \sigma \triangleq 68{,}27\%$) ungefähr zwei Drittel der statistischen Werte liegen, findet sich bei den vorkommenden Häufigkeitsverteilungen in erstaunlichem Maße immer wieder bestätigt.

Die Zahlenangaben über die 2σ- ($\triangleq$ 95,45 %)- und 3σ (= 99,73 %)-Grenzen sind eine Besonderheit der Gauß'schen Normalverteilung. Sie auf empirische Verteilungen anzuwenden, ist daher nur ratsam, wenn man sich zuvor davon überzeugt hat, daß die gemessenen Werte hinreichend gut einer Gauß'schen Verteilung entsprechen. Es hat sich eingebürgert, den 3σ -Bereich als Grenze dessen zu betrachten, was noch als zufallsbedingt gelten könnte und was nicht.

Welche statistischen Größen sind bisher zur Beurteilung der Wirkung verschiedener Mittel auf den i.o. Druck herangezogen worden?

Eine einfache, aber unbefriedigende Prüfmethode ist der Vergleich der Mittelwerte ohne Signifikanzberechnung. So berechnete FECHNER (1969) nur Mittelwerte ohne Streuungen und verglich sie miteinander. Die mittlere Drucksenkung gab er in % an. ORTLEPPS, HASSLINGER (1964, 1969) et al. benutzten ebenfalls nur die Mittelwerte als Vergleichsgrößen. Ergänzend dazu berechneten TARKANEN, KARJALAINEN, AASVED, KNAPP,

KOSSIONIS u.a. (1967, 1964, 1968) noch die Streuungen. Der Nachweis statistisch gesicherter Signifikanzen fehlt jedoch auch hier. Meist wurde die mittlere Drucksenkung in % angegeben. Die Streuungen der Druckschwankungen errechneten sie nach der Formel von SAMPAOLESI.

LEYDHECKER und WEIGAND (1970) bildeten die arithmetischen Mittel $M = \frac{\Sigma 1}{n}$ (1 = Beobachtungsreihen; n = Anzahl der Beobachtungen), die Streuungen $\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n - 1}}$ (d = Abweichungen der Einzelbeobachtungen vom Mittelwert) sowie den mittleren Fehler der Durchschnitte $\varepsilon = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$

HECKENHAHN (1955) beurteilte die Wirkung verschiedener Mittel auf der Grundlage der Unterschiede des maximalen und minimalen Druckwertes. Er verzichtete auf Mittelwert und Streuungsvergleiche. Die Wirkung zweier Medikamente ist nach seinen Angaben gleich, wenn sich maximaler und minimaler Druck um weniger als 5 mm Hg unterscheiden. Ein Medikament ist besser, wenn die bei ihm gemessenen maximalen und minimalen Druckwerte um mehr als 5 mm Hg unter den Werten des Vergleichmedikamentes liegen. Das Medikament ist schlechter, wenn beide Werte 5 mm Hg über den Werten des Vergleichmedikamentes liegen.

Zwei Mittelwerte sind jedoch nur dann signifikant, wenn die Differenz zwischen ihnen so groß ist, daß sie nicht mehr als zufällig gelten kann. Eventuell vorhandene Drucksenkungen können gesichert werden, indem die Durchschnitte mit ihren Standardabweichungen nach dem t-Test (STUDENT, WEBER) mit einer 1 %igen bzw. 5 %igen Irrtumswahrscheinlichkeit auf signifikante Unterschiede geprüft werden (PILZ, MARRÉ, NIEMEYER, STEPANIK, GNÄDINGER, WILLOME, LINNER

(1961, 1968, 1956, 1962, 1964)).

Diese Autoren ließen bei der Beurteilung von Wirksamkeiten einzelner Medikamente nur signifikante Druckerniedrigungen mit ausreichenden Wahrscheinlichkeiten von P als eindeutige Tensionsabfälle gelten. Wenn entsprechende Voraussetzungen da sind, können Wirkungsvergleiche mit Hilfe von Varianzanalysen durchgeführt werden (BASTIDE, TROUCHE, ROUHER und HEILMANN (1968, 1970)). Dieses Verfahren ist angebracht, wenn eine starke Heterogenität des zu untersuchenden Personenkreises vorliegt. Es brauchen nicht die Tensionswerte selbst zugrunde gelegt werden, sondern nur deren Differenzen

1. zum Ausgangswert
2. zum Wert des anderen Auges
3. zum Leerwert

Damit können Zeit-Wirkungskurven aufgestellt werden, die eine Orientierung über Ausmaß, Richtung und Aussagekraft der mit den Varianzanalysen verbundenen Schätz- und Prüfverfahren geben.

Mit den entsprechend vorbereiteten Daten, nämlich den genannten Differenzen führte SÖLLNER (1969) eine dreifache Varianzanalyse durch.

Einmal untersuchte er die Wechselwirkungen zwischen Präparaten und Anwendungszeiten. Aus dem Verlauf der Zeitwirkungskurven können Wirkungsweise, -dauer und -stärke der zu untersuchenden Präparate abgelesen werden. "Aus den Wechselwirkungen zwischen Beobachtungszeiten und Untersuchten" war zu entnehmen, daß unabhängig vom Präparat die Wirkung bei dem einen Patienten früher, beim anderen später eintrat; wahrscheinlich als Folge der Heterogenität, bzw. Individualität des untersuchten Personenkreises.

Bei der dritten Analyse zwischen "Präparaten und untersuchten Personen" wurde eine "Existenzprüfung auf Varianz von Haupt- und Wechselwirkungen" der Medikamente vorgenommen. Aus den ermittelten Zeit-Wirkungskurven (zeitlicher Ablauf der Präparatewirkung auf den Augendruck) können Signifikanzen für die Differenz zum Ausgangswert zweier Präparate festgestellt werden. Es muß aber bei diesem Verfahren darauf geachtet werden, daß die zu prüfenden Mittel bei jedem einzelnen Patienten der Versuchsreihe erneut getestet werden.

Während die Varianzanalyse gestattet, wesentliche Einflußgrößen auf eine Zielgröße (Drucksenkung) von den unwesentlichen zu unterscheiden, ist es mit Hilfe der Regressions- und Korrelationsrechnung möglich, den Zusammenhang einer Zielgröße mit einer oder mehreren voneinander unabhängigen Zufallsvariablen zu ermitteln. Der Grad des Zusammenhanges kann durch den Korrelationskoeffizienten r oder das Bestimmtheitsmaß $B = r^2$ gemessen werden. Falls ein Ausgangsdruck vorhanden ist, kann z. B. zwischen ihm und dem Ausmaß der Drucksenkung eine Korrelation berechnet werden (HAGER, 1958).

Aus den vorangegangenen Ausführungen läßt sich ersehen, daß es unbedingt notwendig ist, bei der Untersuchung der Wirksamkeit von Medikamenten, je nach vorhandenem Datenmaterial, die Ergebnisse mit Hilfe von entsprechenden Prüfverfahren unter Einhaltung der notwendigen Voraussetzungen statistisch zu sichern. Autoren, die z. B. nur die absoluten Differenzen in der Drucksenkung einzelner Medikamente berechneten, ohne zu prüfen, ob die aufgetretenen Differenzen tatsächlich signifikant waren, können nichts darüber aussagen, wieweit die gefundenen Tensions-

minderungen noch im Rahmen der zufälligen Schwankungen lagen. Aus diesen Angaben sind daher keine wesentlichen Schlußfolgerungen möglich.

5.0 Theoretische Grundlagen für eigene Untersuchungen

Die Auswertung und Beurteilung des vorliegenden Datenmaterials erfolgte auf der Grundlage mathematisch-statistischer Verfahren, die sich für medizinische Untersuchungen als geeignet erwiesen haben. Die ermittelten Durchschnitte wurden mit ihren Standardabweichungen mit dem t-Test auf Signifikanzen geprüft. Hinzugezogen wurde der Vergleich der relativen und absoluten Häufigkeiten über einen bestimmten Schwellwert p.

Für die vorliegenden Stichproben der einzelnen Miotika werden zuerst Mittelwert und Streuung berechnet.

Mittelwert $\bar{X} = \frac{\sum X_i}{N}$ (nicht klassierte Werte)

X_i = Einzelwert
N = Umfang der Stichprobe

Streuung $s^2 = \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{N - 1}$ (mittlere quadratische Abweichung)

Standardabweichung $s = \sqrt{s^2} = \sqrt{\frac{(X_i - \bar{X})^2}{N - 1}}$

Die Abweichung der Mittelwerte der Stichproben voneinander, die als zufällig aus einer normalverteilten Grundgesamtheit entnommen werden, kann mit Hilfe der STUDENT-Verteilung geprüft werden. Die hierzu notwendige Prüfgröße berechnet sich folgendermaßen:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{(N_1-1)\,S_1^2 + (N_2-1)\,S_2^2}{N_1 + N_2 - 2}}} \sqrt{\frac{N_1\,N_2}{N_1+N_2}}$$

oder

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{S_1^2}{N_1} + \frac{S_2^2}{N_2}}}$$

Hierin bedeuten

X_1 = Mittelwert der Stichprobe 1

X_2 = Mittelwert der Stichprobe 2

S_1^2 = Streuung der Stichprobe 1

S_2^2 = Streuung der Stichprobe 2

N_1 = Umfang der Stichprobe 1

N_2 = Umfang der Stichprobe 2

Die so ermittelte Größe t wird mit einer von der geforderten statistischen Sicherheit und dem vorliegenden Freiheitsgrad n abhängigen Größe erf. t verglichen. Als Grenzen für die statistische Sicherheit werden im allgemeinen je nach Schärfe der gewünschten Aussage 95 %, 99 %, bzw. 99,9 % benutzt.

Ist das vorh. t kleiner als das erf. t, dann werden die Abweichungen der Mittelwerte der Stichproben voneinander als zufällig angesehen, d.h. die Stichproben entstammen derselben Grundgesamtheit. Liegt das vorh. t zwischen $t_{95\%}$ und $t_{99\%}$, ist es zweckmäßig, den Umfang der Stichprobe zu erhöhen, um eine eindeutige Aussage zu erhalten.

Für die vorliegende Arbeit wurden vereinfachend auch diese Werte als nicht signifikant angesehen, da eine Vergrößerung des Stichprobenumfanges nicht möglich war.

Für vorh. t größer als $t_{99\%}$ wird die Abweichung der Mittelwerte voneinander als gesichert angesehen. Zum Zwecke einer besonders guten statistischen Sicherung kann noch der Wert $t_{99,9\%}$ herangezogen werden.

Der Freiheitsgrad n berechnet sich im Falle

(a) $$n = N_1 + N_2 - 2$$

(b) $$n = \frac{1}{\frac{K^2}{N_1 - 1} + \frac{(1-K)^2}{N_2 - 1}} \quad \text{mit} \quad K = \frac{N_2 S_1^2}{N_2 S_1^2 + N_1 S_2^2}$$

Die Größe t wird nach der Formel (a) berechnet, wenn die Streuungen nicht wesentlich voneinander abweichen (S_1 und S_2 sind nicht signifikant verschieden).

Die Formel (b) wenn sie wesentlich voneinander abweichen (S_1 und S_2 signifikant verschieden).

Die Prüfung der Abweichungen der Streuungen erfolgt mit dem von R.A. FISCHER entwickelten Prüfverfahren. Geprüft wird hierbei die Nullhypothese, daß die Grundgesamtheiten, aus denen die beiden Stichproben entnommen sind, die gleiche Streuung σ^2 aufweisen.

Die Prüfgröße F wird aus dem Verhältnis der Streuungen der beiden Stichproben ermittelt.

$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2}$$

Es ist S_1^2 immer größer als S_2^2 ($F > 1$).

Das berechnete F wird wieder mit einem erf. F (abhängig vom Freiheitsgrad $n_1=N_1-1$ und $n_2=N_2-1$ und der geforderten statistischen Sicherheit) verglichen.

Ist vorh. F > erf. $F_{n_1;n_2;\alpha\%}$ dann ist S_1 signifikant größer als S_2 (mit $\alpha\%$ Irrtumswahrscheinlichkeit). In diesem Fall muß die Formel (b) benutzt werden.

Ist vorh. F < erf. $F_{n_1;n_2;\alpha\%}$ dann sind S_1 und S_2 nicht signifikant verschieden. (Formel (a)).

Zur weiteren Beurteilung der Meßergebnisse sind noch folgende Größen herangezogen worden.

Standardabweichung des Mittels $S_{\bar{X}} = \frac{S}{\sqrt{N}}$

Spannweite zwischen Maximum und Minimum der Meßwerte einer Stichprobe.
Größte Differenz zweier aufeinanderfolgender Werte einer Stichprobe.

Der Vergleich zweier relativer Häufigkeiten bietet dagegen die Möglichkeit, die Güte eines Medikamentes bezüglich eines vorgegebenen Schwellwertes p, der möglichst nicht überschritten werden soll, zu beurteilen.

Diese relativen Häufigkeiten werden mittels der nachfolgend aufgeführten Formeln mit der entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeit auf signifikante Unterschiede geprüft.

	$\geq P$	$< P$	alle Werte
Medikament 1	a_1	b_1	N_1
Medikament 2	a_2	b_2	N_2
	a	b	N

$h_1 = \frac{a_1}{N_1}$ $\qquad$ $h_2 = \frac{a_2}{N_2}$

$$t = \frac{|a_1 b_2 - a_2 b_1|}{\sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2 \cdot a \cdot b}{N}}} = t_{n=N-1;\alpha}$$

a_1 = absolute Zahl der Werte $\geqslant p$

b_1 = absolute Zahl der Werte $< p$

N_1 = Gesamtzahl der Werte des Medikamentes 1

N_2 = Gesamtzahl der Werte des Medikamentes 2

$a = a_1 + a_2$

$b = b_1 + b_2$

$N = N_1 + N_2$

Bei der Analyse der Meßwerte werden außerdem die Mittel derjenigen Werte, die über dem Schwellwert p liegen berücksichtigt, da das letztere Verfahren nichts über die absolute Größe der Überschreitung des Schwellwertes aussagt. Die relativen Häufigkeiten geben nur die Anzahl der Werte jenseits des Schwellwertes P, jedoch nicht die absolute Höhe der Meßwerte an.

6.0 Eigene Untersuchungen

Zusammensetzung der verwendeten Tropfen und deren bisherige Klassifizierung

Wie in der Problemstellung bereits dargelegt wurde, sollte in der vorliegenden Arbeit geklärt werden, ob eindeutige, d.h. signifikante Wirkungsunterschiede auf den i.o. Druck bei Glaukomaugen zwischen den verschiedenen im Rudolf-Virchow-Krankenhaus Berlin verwendeten Miotika-Mischungen (Mischtropfen I, II und III) und ihren Einzelkomponenten Prostigmin, Mintacol sowie Eserin bestehen.

Zusammensetzung:	Mischtropfen I:
Pilocarpin hydrochloric	0,2
Mintacol	0,1
Doryl	0,1 ad 10,0
	Mischtropfen II:
Pilocarpin hydrochloric	0,2
Mintacol	0,1
Doryl	0,1
Prostigmin liquid. 3 %	3,0 ad 10,0
	Mischtropfen III:
Pilocarpin hydrochloric	0,4
Mintacol	0,1
Doryl	0,1
Prostigmin liquid. 3 %	3,0 ad 10,0

Nach den klinischen Erfahrungen der hiesigen Klinik sollten die Mischtropfen dann angewendet werden, wenn ihre einzelnen Komponenten bei der Behandlung versagt hatten. Auf Grund der unterschiedlichen Zusammenset-

zung sollten sie auch verschieden starke Wirkungen entfalten. Die Mischtropfen III galten als die Tropfen mit der stärksten Wirksamkeit; abfallend in der Wirkungsstärke folgen die Mischtropfen II und I. Die Beurteilung erfolgte nach empirischen Maßstäben, nämlich nach dem Verlauf der Druckkurven. Eindeutige Beurteilungskriterien, die einer strengen Prüfung standhalten würden, sind dies jedoch nicht. Nur entsprechende mathematisch-statistische Prüfmethoden vermögen mit genügender Sicherheit zu entscheiden, ob signifikante Unterschiede zwischen Mischtropfen I, II und III und ihren Einzelbestandteilen Prostigmin, Mintacol sowie Eserin bestehen oder nicht.

Zeitliche Verteilung der Miotica

Theoretisch sollte sich der Zeitpunkt des Eintropfens nach den Druckanstiegen richten. Da aber nicht immer regelmäßig ausgeprägte und damit bekannte Tensionsschwankungen bestehen, eine genaue Analyse des Druckverlaufes über mehrere Tage zeitraubend und daher nicht immer möglich ist, tropften wir die Miotikalösung gleichmäßig über den Tag verteilt, nämlich morgens nach dem Aufstehen, mittags um 13 Uhr und nachmittags gegen 17 Uhr. Die vierte Medikamentengabe erfolgte abends vor dem Schlafengehen in Form von Salbe. Wenn nötig wurde öfter getropft, um alle Druckspitzen abfangen zu können. Bei starken Tagesschwankungen wurde eine Stunde vor dem erwarteten Druckanstieg getropft.

Tensionskontrollen

Der Druck wurde durchschnittlich 3 mal täglich gemessen: morgens vor oder gleich nach dem Aufstehen, mittags um 13 Uhr und nachmittags um 17 Uhr, jeweils ehe das Miotikum gegeben wurde, also an den "Nahtstellen der Therapie". Wenn der Glaukomtyp mit seinem Druckverlauf es forderte, wurde öfter gemessen.

Bei den Druckkontrollen notierten wir Zeigerausschlag und Gewicht, die Tageszeit und den zeitlichen Abstand zur letzten Gabe des Miotikums.

Wenn im folgenden nur das Augendruckverhalten der Glaukompatienten ausführlich dargestellt ist, so liegt das am begrenzten Thema der Arbeit. Daneben wurden auch Anamnese (operative Eingriffe, Dauer der Erkrankung usw.) und Aufnahmebefund erhoben, sowie laufende Kontrollen von Refraktion, Visus, Gesichtsfeld und Papillenbefund durchgeführt. Nach diesen klinischen und anatomischen Gesichtspunkten sind die später aufgeführten einzelnen Gruppen von Glaukomaugen für die statistische Prüfung ausgewählt worden.

6.1 Aufbereitung des vorhandenen Datenmaterials

Der Untersuchung liegen die Tensionswerte von 50 Augen von 29 stationär behandelten Patienten mit verschiedenen Glaukomformen zugrunde. Aus diesem Gesamtmaterial wurden 40 Augen mit chronischem Glaukom von 25 Patienten ausgesondert und untersucht. Als Kriterien für die getroffene Auswahl galten Alter, Länge und Verlauf der Anamnese, vorausgegangene Operationen, Visus und Refraktion bei der Aufnahme bzw. praeoperativ, Papillenbefund und vorhandene Gesichtsfeldeinschränkungen, damit das Datenmaterial annähernd einheitliche klinische Voraussetzungen hatte. Die zehn ausgesonderten Fälle waren Augen mit anderen Glaukomformen, die auf Grund der Anamnese und ihres klinischen Funktionszustandes nicht die Bedingungen erfüllten, die für eine einwandfreie exakte Vergleichsprüfung notwendig waren. Von den 40 Augen mit chronischem Glaukom mußten 10 Augen wegen erfolgloser medikamentöser Therapie bei anhaltend hohen Druckwerten operiert werden.

Voraussetzungen bei Testbeginn

In der vorliegenden Arbeit ist bei Aufnahme der Patienten sofort mit der medikamentösen Behandlung begonnen worden. Während der Anwendung der Tropfen sind keine anderen drucksenkenden Medikamente wie Diamox und Glycerin gegeben worden. Es ließ sich jedoch nicht vermeiden, daß bei zu hohen Druckanstiegen diese Mittel zusätzlich gegeben werden mußten. Die Werte, die durch diese Medikamente beeinflußt wurden und die Meßwerte der folgenden zwei Tage nach der letzten Miotikagabe wurden nicht berücksichtigt. Alle Tropfen wurden mindestens 3 Tage lang verabreicht. Der zeitliche Abstand zwischen zwei verschiedenen Miotikaverabreichungen betrug 2 Tage, um zu gewährleisten, daß das zuletzt getropfte Medikament keinen Einfluß mehr auf die Meßwerte des neu zu testenden Mittel ausüben konnte.

Da bei unserem Patientengut "Leerkurven bzw. Leerwerte" häufig nicht vorhanden waren und auch oft aus zeitlichen sowie klinischen Gründen (zu hohe Druckwerte bei der Aufnahme) nicht gewonnen werden konnten, sind nur vergleichende Aussagen über die Wirkung der verwendeten Miotika auf den Augendruck möglich. (Die behandlungsfreie Zeit, die zwischen der Gabe der einzelnen Miotika liegt, ist zu kurz, um diese Meßdaten als "Leer- bzw. als neue Ausgangswerte" für das nächste Medikament zu benutzen.) Da Auswahl und Gruppierung des Datenmaterials bei der Auswertung eine entscheidende Rolle spielen, sind sämtliche zu untersuchenden Fälle auf ihr Verhalten hinsichtlich der Gauß'schen Normalverteilung geprüft worden.

Gruppierung der Meßdaten und Augen

Die Meßwerte wurden nach der Art der Tropfen (Mischtropfen I, II, III, Eserin, Prostigmin, Mintacol) und der Zahl der täglichen Gaben (1 mal, 3 mal und 5 mal) gruppiert und untereinander verglichen.

Die Patientenaugen sind nach folgenden Gesichtspunkten gegliedert worden:

Zuerst wurden alle Augen zusammen nach den in Punkt 5.0 gegebenen statistischen Verfahren geprüft, ohne daß eine Differenzierung nach der Art des Glaukoms erfolgte.

Darauf wurden nur die Augen mit chronischem Glaukom geprüft, um gleichmäßigere klinische Voraussetzungen zu schaffen. In dieser Gruppe sind sowohl die Augen enthalten, bei denen eine Behandlung mit den verwendeten Miotica erfolgreich war, als auch diejenigen Augen, bei denen die medikamentöse Therapie den Druck nicht ausreichend senken konnte, und die schließlich operiert werden mußten.

Um das Untersuchungsmaterial noch homogener zu gestalten, d.h. um die klinischen Gegebenheiten an den einzelnen Augen möglichst gleichmäßig zu halten, wurden aus der eben besprochenen Gruppe schließlich nur die Augen untersucht, bei denen der Druck medikamentös ausreichend gesenkt werden konnte.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung der einzelnen Medikamente für die aufgeführten Gruppen von Augen untersucht.

Eine Aufgliederung erfolgte in eine Gruppe von Augen mit chronischem Glaukom, bei denen die Therapie mit

Miotika erfolgreich war und in eine andere Gruppe, in der auch die erfolglos behandelten Augen enthalten sind.

Im zweiten Teil wurde die Wirkung der Miotika an jedem einzelnen Auge überprüft. An jedem einzelnen Auge sind alle verabreichten Medikamente miteinander verglichen worden.

Teil I

7.0 Mittelwertvergleiche bei allen Augen ohne Differenzierung nach der Art des Glaukoms

Hierfür wurden jeweils für jede Tropfenart sowie für die Mischtropfen noch getrennt nach der Zahl der täglichen Eintropfungen die Mittelwerte mit ihren Streuungen berechnet.

Die Prüfung der Unterschiede der einzelnen Mittelwerte erfolgte nach den unter Punkt 5.0 angegebenen Verfahren.

Die Gesamtheit der Augen ohne Differenzierung nach der Glaukomart zeigte keine wesentlichen Wirkungsunterschiede der Mischtropfen untereinander sowie im Vergleich zu ihren Einzelkomponenten (Tabelle 1). Da diese Gruppe von Augen zu unterschiedliche klinische Voraussetzungen besitzt, wurde sie im Verlauf der Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

Die weitere statistische Prüfung erstreckte sich nur auf Vergleichsprüfungen bei Augen mit chronischem Glaukom.

7.1 Mittelwertvergleiche (operierte und nicht operierte Augen zusammengefaßt)

In dieser Gruppe sind die erfolgreich behandelten Augen, die also keiner Operation bedurften und die Augen, die nach erfolgloser medikamentöser Behandlung operiert werden mußten, zusammengefaßt. Die gesondert nach der Zahl der täglichen Eintropfungen geprüften Mischtropfen als auch die zusammengefaßten

Druckwerte (Tensionswerte bei einmaliger; dreimaliger und fünfmaliger Gabe zusammengefaßt und als eine Druckeinheit betrachtet) zeigten weder untereinander noch im Vergleich zu ihren Einzelbestandteilen Prostigmin, Eserin und Mintacol relevante Signifikanzen (Tabellen 2 + 4).

Da vielleicht bei einem weniger heterogenen Patientengut Ergebnisse mit häufigeren Signifikanzen ermittelt werden können, wurden diejenigen Augen, deren Druckregulierung mit Hilfe der genannten Miotika mißlang, nicht mit berücksichtigt. Die erfolgreich therapierten Augen mit zufriedenstellender Drucklage werden für sich betrachtet.

7.2 Mittelwertvergleiche der medikamentös erfolgreich behandelten Augen

Ergebnisse

a. Zusammengefaßte Tensionswerte der Miotika ohne Aufschlüsselung der täglichen Verabreichungen.

   Die Wirkungsunterschiede der verschiedenen Tropfen sind ohne Berücksichtigung der Zahl der täglichen Verabreichungen aus Tab. 3 ersichtlich, wobei lediglich die Mischtropfen II eine eindeutig bessere Wirkung als die Mischtropfen I aufwiesen.

   Bei Aufteilung der Fälle nach der Zahl der täglichen Gaben, ergeben sich die in Tab. 5 zusammengestellten Werte.

b. Aufschlüsselung nach der Tropfenzahl.

   Danach ergaben sich Mischtropfen III bei einmaliger Verabreichung als wirksamer als alle anderen Mioti-

ka. Eine signifikante Wirksamkeitsabstufung bei ein- und fünfmaliger Verabreichung ließ sich an Hand nur der Durchschnittsvergleiche nicht nachweisen.

Die Gegenüberstellung der Mittelwertvergleiche aller Augen mit chronischem Glaukom mit der Gruppe der medikamentös erfolgreich behandelten Augen erhärtet die Forderung, daß bei der Beurteilung verschiedener Miotika das Untersuchungsgut möglichst gleiche klinische Verhältnisse besitzen sollte. Häufig treten erst bei einem annähernd homogenen Patientenmaterial eventuell vorhandene eindeutige Wirkungsunterschiede auf, die sich bei sehr inhomogener Struktur nur mit Durchschnittsvergleichen statistisch schwer erfassen lassen. In der Gruppe 7.1 verfälschen die in ihr enthaltenen medikamentös erfolglos behandelten Augen mit ihren verhältnismäßig vielen hohen Tensionswerten wirklich vorhandene Qualitätsunterschiede. Während das Kollektiv aller Augen ohne Berücksichtigung der eingeschlagenen Therapie keine Signifikanzen aufwies, zeigte das medikamentös erfolgreich behandelte Kollektiv eine Wirksamkeitsabstufung, wobei Mischtropfen III besser als Mischtropfen II und diese besser als Mischtropfen I waren. Außerdem erwiesen sich Mischtropfen III stärker als die Einzelkomponenten Prostigmin, Eserin und Mintacol.

Diese Aussagen sind trotz auftretender, signifikanter Unterschiede bei reiner Berücksichtigung von Mittelwert- und Standardabweichungen recht unbefriedigend, da zusätzliche Beurteilungsmöglichkeiten fehlen. Es bleibt die offene Frage, ob bei Erweiterung der Untersuchungskriterien vielleicht

eine bessere Differenzierung der Tropfen möglich ist. Deshalb werden in den weiteren Untersuchungsgängen die Werte jenseits eines im nächsten Abschnitt besprochenen Schwellwertes P für die Vergleichsprüfung mit herangezogen.

8.0 Berücksichtigung des Schwellwertes P

Der Schwellwert P wird mit 22 mm Hg Tension festgesetzt. Bis zu dieser Tensionshöhe werden in der Literatur die Druckwerte für eine medikamentöse Behandlung als ausreichend kompensiert beschrieben. Auch in den eigenen Untersuchungen und Auswertungen ist der festgesetzte Schwellwert P die Grenze für eine erfolgreiche Therapie. Augen mit häufigeren Werten über 22 mm Hg mußten in der Regel einer operativen Behandlung zugeführt werden. Neben Mittelwert und Streuung werden die Werte, die über dem Schwellwert P liegen, einer gesonderten Prüfung unterzogen. Eine einfache Berechnung des prozentualen Anteils der Druckhöhen über 22 mm Hg aus der Gesamtzahl der bei einem Medikament gemessenen Werte erlaubt keine klare Aussage, weil wirklich vorhandene signifikante Unterschiede damit nicht sicher erkannt werden, sondern nur vergleichende Wertungen vorgenommen werden können. Deshalb sind die unterschiedlichen Anteile der Werte $\geqslant$ 22 mm Hg ebenfalls mit Hilfe des t-Testes nach STUDENT auf Signifikanzen untersucht worden, wobei die Prüfgröße t nach der unter Punkt 5.0 angegebenen Formel berechnet wurde.

Dieses Verfahren gibt an, ob sich die relativen Häufigkeiten der Werte $\geqslant$ 22 mm Hg bei den einzel-

nen Tropfen unterscheiden. Da bei diesem Verfahren zwar die Zahl der Werte größer oder gleich 22 mm Hg in die Rechnung eingeht, nicht aber deren absolute Höhe, wurden jeweils noch die Mittelwerte ≥ 22 mm Hg gebildet. Eine Differenz von mehr als 3 mm Hg dieser Mittelwerte ≥ 22 mm Hg ist als signifikant angenommen worden. Außerdem wurde noch die absolute Höhe des Maximum-Wertes, also der höchste Tensionswert zur Beurteilung herangezogen. Die Prüfungen wurden wieder für alle Augen mit chronischem Glaukom (erfolgreich behandelte und erfolglos behandelte Augen zusammengefaßt) vorgenommen. Anschließend sind die Augen, die unter der Behandlung mit Miotika eine ausreichende Senkung des Druckes zeigten und die nicht einer Operation zugeführt werden mußten, getrennt untersucht. Die Resultate sind den beiliegenden Tabellen 6 und 7 zu entnehmen. Die so erhaltenen Einzelergebnisse werden nun im Zusammenhang betrachtet.

8.1 Auswertung für alle Augen mit chronischem Glaukom unter Berücksichtigung des Schwellwertes P

Wenn sich beim Vergleich von Mittelwert und Streuung keine Signifikanzen nachweisen ließen, können durch die Erweiterung der Beurteilungskriterien sehr wohl signifikante Unterschiede in dem Bereich für die Werte über dem Schwellwert P auftreten. Eine Tropfenart wurde als besser oder schlechter gewertet, wenn schon bei einem der vorgenannten Kriterien signifikante Unterschiede auftraten. Zeigten gleichzeitig zwei Kriterien Unterschiede, so verstärkte sich die Aussage. Die gesonderte Prüfung

der Werte über dem Schwellwert P erlaubt ergänzend eine weiter differenzierte Wirksamkeitsabstufung und damit bessere Klassifizierung der einzelnen Miotika. Aufgabe der medikamentösen Therapie ist es, das Tensionsniveau möglichst unter diesen Schwellwert zu drücken und die Zahl und die absolute Höhe der Werte > P möglichst gering zu halten.

Auswertung (nichtoperierte und operierte Augen zusammengefaßt)

Für die in Tab. 9 zusammengestellten Werte ergaben sich folgende Signifikanzen: Mischtropfen II bei einmaliger Verabreichung zeigten eine eindeutig geringere Anzahl der Werte ≥ 22 mm Hg und einen wesentlich niedrigeren Mitteldruck der Meßdaten > 22 mm Hg als die Mischtropfen I (1 mal; 3 mal) und Prostigmin. Eserin muß unter Berücksichtigung aller Meßkriterien als die Tropfen mit der schlechtesten Wirkung eingestuft werden. Mischtropfen III ließen sich wegen fehlender signifikanter Wirkungsunterschiede in dieser sehr inhomogenen Gruppe mit stark dissoziierten Druckhöhen nicht klassifizieren. Daß die Mischtropfen II bei fünfmaliger Gabe schlechter als bei einmaliger Verabreichung waren, widerspricht der klinischen Erfahrung. Ein möglicher Grund dafür mag sein, daß die Auswahl der Stichproben nicht zufällig oder die Methoden der statistischen Prüfung nicht ausreichend waren.

Für jene Augen, deren Druckniveau durch Miotika unter den Schwellwert P gesenkt werden konnte und die keiner operativen Behandlung bedurften, sind die Teilergebnisse in Tab. 7 und 10 notiert. Die Misch-

tropfen II (1 x) zeigten zwar keine weiteren signifikanten Unterschiede für die Anzahl und die absolute Höhe der Werte oberhalb des Schwellwertes P, erwiesen sich aber hinsichtlich der relativen Häufigkeiten $\geq$ 22 mm Hg als besser als die Mischtropfen I (1 x, 3 x, 5 x täglich) (Tab. 7 und 10).

Zusammenfassende Auswertung

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der drei Augengruppen ergibt zusammenfassend folgendes Bild:

Bei der Gesamtheit aller Augen unabhängig von der Art des Glaukoms, ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Die stark variierenden Druckwerte dieser Gruppe mit sehr heterogenem Krankengut sind für eine Wirkungsprüfung von Miotika ungeeignet. Schon aus dem Vergleich von nur Mittelwert und Standardabweichung läßt sich diese Folgerung klar ziehen.

8.2 Zusammenfassende Betrachtung für alle Augen mit chronischem Glaukom

Die Prüfung nur der Durchschnitte mit ihren Streuungen für das Augenkollektiv mit chronischem Glaukom, unabhängig vom Erfolg der medikamentösen Therapie, ließ ebenfalls keinen Unterschied in der Wirkungsstärke sowohl bei dem Gesamtmischtropfen als auch bei den Mischtropfen aufgeschlüsselt nach den täglichen Eintropfungen erkennen (Tab. 2 und 4).

Zieht man hingegen die anderen oben genannten Kriterien [relative Häufigkeit $\geq$ P sowie die Mittelwerte der Meßwerte $\geq$ P hinzu (Tab. 6)], so

ist das Gesamtbild nicht mehr so einheitlich (Tab. 9). Zwar unterscheiden sich die Mischtropfen zusammengefaßt nach der Zahl der täglichen Eintropfungen untereinander ebenfalls nicht, sind aber in ihrer Signifikanz eindeutig besser gegenüber ihren Einzelkomponenten Prostigmin, Eserin und Mintacol.

Bei den Mischtropfen aufgeschlüsselt nach der Zahl der täglichen Gaben dominieren eindeutig die Mischtropfen II bei einmaliger täglicher Eintropfung. Die Mischtropfen III (1 x, 5 x) nehmen hierbei eine Mittelstellung ein, während die Mischtropfen I die schwächste Position unter den Kombinationstropfen einnehmen.

Dann erst folgen Mintacol, Prostigmin und Eserin als die Tropfen mit der schlechtesten Qualität im Vergleich zu den Mischtropfen (Tab. 10).

8.3 Zusammenfassende Betrachtung für die erfolgreich therapierten Augen

Für das medikamentös erfolgreich behandelte Kollektiv der chronischen Glaukomaugen wurde für die zusammengefaßten Tensionswerte der einzelnen Miotika, ohne Berücksichtigung der täglichen Tropfengaben und wiederum beim Vergleich nur der Mittelwerte und Streuungen, eine signifikant wirkungsstärkere Drucksenkung der Mischtropfen II gegenüber den Mischtropfen I ermittelt (Tab. 3).

Bei Hinzuziehung der anderen Beurteilungskriterien bestätigte sich nicht nur die bessere Wirksamkeit der Gesamtmischtropfen II, sondern sie wiesen auch signifikant bessere Werte oberhalb des Schwellwer-

tes P gegenüber Prostigmin auf.

Die Aufschlüsselung der Ergebnisse nach der Zahl der täglichen Eintropfungen erlaubt für die vergleichende Betrachtung mit der Gruppe aller chronischen Glaukomaugen differenziertere und mehr Qualitätsabstufungen. Die Durchschnittsvergleiche erbrachten für die Mischtropfen III die stärkste tensionssenkende Wirkung. In der weiteren Klassifizierung folgen die Mischtropfen II und I, die untereinander aber keine Signifikanzen erkennen ließen (Tab. 5). Erst die gesonderte Prüfung der Werte oberhalb des Schwellwertes P unter Einbeziehung der zusätzlichen Kriterien ließ eine Wirksamkeitsabstufung zwischen diesen Tropfen zu. Die Mischtropfen I erwiesen sich jetzt eindeutig schlechter bei einmaliger und dreimaliger täglicher Verabreichung als die Mischtropfen II bei einmaliger Gabe (Tab. 10). Prostigmin, Eserin und Mintacol bei einmaliger, zweimaliger und dreimaliger Tropfung waren nie besser als die kombinierten Miotika.

Abschließende Betrachtung

Ersichtlich ist, daß die Beurteilung der drucksenkenden Wirkung verschiedener Miotika erheblich von der Auswahl des Datenmaterials abhängig ist. Wenn die Mischtropfen untereinander sowie mit ihren Einzelbestandteilen Prostigmin, Eserin und Mintacol für die aufgeführten Augengruppen verglichen wurden, so ergaben sich für die einzelnen Gruppierungen eine unterschiedliche Anzahl von gesicherten Wirkungsunterschieden. Diese werden zahlreicher, wenn das Untersuchungsgut weniger heterogen ist, wie das gesondert betrachtete Kollektiv der erfolgreich

behandelten Augen beweist. Deshalb sollten bei den zu prüfenden Augen die Länge der Anamnese sowie operative Eingriffe vor Testbeginn und der Papillenbefund annähernd gleich sein. Auch der klinische Funktionszustand wie Refraktion, Visus und Gesichtsfeldeinschränkung sollte nicht zu weit voneinander abweichen.

Während der Zeitdauer der Medikamentenprüfung müssen die Versuchsbedingungen annähernd konstant gehalten werden. Unter diese fallen Reihenfolge und Häufigkeit der Eintropfungen, der zeitliche Abstand zwischen diesen, die Größe der verabreichten Dosen sowie Häufigkeit, Art und Genauigkeit der täglichen Messungen.

Diese genannten Voraussetzungen sind in der Klinik schwer zu erfüllen. Sind die klinischen Verhältnisse bei den Prüfaugen sehr ähnlich, wird zur Beurteilung der Wirkungsstärke von Miotika der Vergleich von Mittelwert und Streuung mit Hilfe des t-Testes ausreichen. Ist die Ausgangssituation und der Gesamtzustand der Testaugen sehr verschiedenartig, müssen weitere Kriterien zur Beurteilung und Klassifizierung herangezogen werden. Neben Mittelwert und Streuung dürfen deshalb die absolute Höhe und die Zahl der Häufigkeiten über oder gleich 22 mm Hg, die Maximumwerte, sowie die Größe der Druckschwankungen nicht vernachlässigt werden, da sie doch ganz erhebliche Aussagekraft für die Wirkung eines Miotikums oberhalb des Schwellwertes P besitzen.

Teil II

9.0 Vergleich der Miotikawirkungen am einzelnen Auge

Bei der bisherigen statistischen Untersuchung der Medikamente ließen sich in vielen Fällen keine eindeutigen Aussagen zu Gunsten eines Miotikums gegenüber einem anderen machen.

Die statistischen Kenngrößen bei einem Medikament zeigten in einem Teil der Fälle einmal eine bessere Wirksamkeit, in einem anderen Teil der Fälle jedoch gleichzeitig eine schlechtere. Der Grund mag darin liegen, daß die verwendeten Tropfen nicht an jedem Auge einzeln hintereinander getestet worden, sondern die Druckwerte für eine Tropfensorte von einer ganzen Augengruppe zusammengefaßt und dann mit den Druckwerten einer anderen Tropfensorte der gleichen Augengruppe verglichen worden sind.

Deshalb werden die Mischtropfen untereinander sowie Prostigmin, Eserin und Mintacol an jedem einzelnen Auge einer bestimmten Gruppierung miteinander verglichen. Für die zu prüfenden Tropfen liegen damit an jedem Auge die gleichen klinischen und anatomischen Verhältnisse vor. Ob dieser Untersuchungsgang für die einzelnen Miotika an jedem einzelnen Auge eindeutigere und auch zahlenmäßig umfangreichere Ergebnisse bringen wird, ist in diesem Kapitel geprüft worden. Die Aussagekraft bei auftretenden Signifikanzen wird wahrscheinlich höher zu bewerten sein, als bei dem in Teil I angegebenen Verfahren.

Bei jedem einzelnen Medikament wurden zuerst nur Mittelwert und Streuung berechnet. Danach wurden die anderen Kriterien (relative Häufigkeiten $\geqslant$ 22 mm Hg;

Maximumwerte, Durchschnitte der Werte $\geq$ 22 mm Hg) hinzugezogen.

Nachdem die druckbeeinflußende Wirkung an jedem einzelnen Auge ermittelt worden war, fanden sich für jedes Miotikum positive (mit besserer Wirksamkeit), negative (mit schlechterer Wirksamkeit) und neutrale (ohne Wirkungsunterschied) Prüfergebnisse.

9.1 Einführung des Qualitätsmerkmales Q

Um eine Abstufung der verschiedenen Miotika hinsichtlich ihrer Wirksamkeit vornehmen zu können, wurde ein Qualitätsmerkmal Q eingeführt und wie folgt definiert:

$$Q = \frac{\text{positive Fälle} + \text{neutrale Fälle} + \text{Gesamtfälle}}{\text{negative Fälle} + \text{neutrale Fälle} + \text{Gesamtfälle}} \left(1 - \frac{1}{\text{Gesamtfälle}}\right)$$

In diesem Qualitätsmerkmal Q sind somit die Zahl der positiven Fälle, in denen gemäß den statistischen Kenngrößen eine bessere Wirksamkeit des einen Medikamentes gegenüber dem anderen vorlag, die Zahl der negativen Fälle, in denen eine statistisch gesicherte schlechtere Wirkung auf den Druck gefunden wurde, und die Zahl der neutralen Fälle, bei denen kein signifikanter Wirkungsunterschied auftrat und die deshalb in ihrer Wirkungsstärke als gleich bewertet werden müssen, enthalten. Außerdem geht in Q noch die Zahl der Gesamtfälle ein.

Ein Korrekturfaktor wurde beigefügt, um eine genauere Aussage bei einer kleinen Anzahl von Vergleichen zu bekommen. Entscheidend bemerkbar auf das Ergebnis macht sich dieser Faktor erst, wenn die Zahl der Gesamtfälle unter 10 liegt. Bei Verwendung dieses Qualitätsmerkmales Q können folgende Fälle auftreten:

1. nur positive Fälle, Zahl der Vergleiche sehr groß

$\bar{Q}$ (Q ohne Korrekturfaktor) wird maximal 2; der Korrekturfaktor $(1 - \frac{1}{\text{Gesamtvergleiche}})$ nähert sich dem Werte 1, da der Quotient 1 : Zahl der Gesamtvergleiche (für $N \rightarrow \infty$) sich Null nähert, d.h. Q nähert sich dem Wert 2 an; die Wirkung des Medikamentes wäre in allen untersuchten Fällen eindeutig besser.

Zahl der Vergleiche sehr klein; $\bar{Q}$ nähert sich wieder dem Wert 2;der gesamte Korrekturfaktor nähert sich Null und damit wird Q ebenfalls Null, d.h. eine Beurteilung ist wegen der zu geringen Zahl der Vergleiche nicht möglich.

2. nur negative Fälle, Zahl der Vergleiche sehr groß

$\bar{Q}$ nähert sich dem Wert 0,5, der Korrekturfaktor nähert sich wieder 1, da der in ihm enthaltene Quotient $\frac{1}{\infty}$ sich auch zu Null ergibt und damit wird Q = 0,5. Das bedeutet, daß die Wirkung gegenüber einem anderen Medikament eindeutig schlechter ist.

Zahl der Vergleiche sehr klein; $\bar{Q}$ wird zwar 0,5, der Korrekturfaktor nähert sich Null und damit wird auch Q = 0.
Es gilt die gleiche Aussage wie unter Punkt 1.

3. Die Zahl der positiven Fälle ist gleich der Zahl der negativen Fälle.

Wenn die Zahl der Vergleiche ausreichend oder sehr groß ist, wird Q= 1. Hier ist eine Beurteilung nicht möglich.

Wird die Zahl der Vergleiche sehr klein, nähert sich Q = 0. Es gilt hierfür das schon unter Punkt 2 gesagte.

4. Wenn die Zahl der positiven und negativen Fälle gleich Null ist, ergibt sich für eine sehr große oder ausreichende Anzahl von Vergleichen ebenfalls Q = 1. Eine Beurteilung ist auch hier wieder nicht möglich.

   Wenn die Anzahl der Vergleiche zu klein ist, wird Q = 0.

Aus diesen Grenzwerten ist ersichtlich, daß Q zwischen Null und dem Wert 2 schwanken kann. Der Wert 1 nimmt hierbei eine Sonderstellung ein. Er grenzt den Bereich der positiven gegenüber dem Bereich der negativen Wirksamkeit ab, d.h., daß bei $Q < 1$ im wesentlichen keine vergleichbare Drucksenkung vorliegt. Bei $Q > 1$ ist dagegen eine merkbare Drucksenkung zu verzeichnen gewesen, die größer und sicherer wird, wenn sich Q dem Wert 2 nähert.

In Analogie zum Gleichgewichtsprinzip in der Physik läßt sich sagen, daß der Wert Q = 1 charakteristisch für das indifferente Gleichgewicht ist, und die stabile Lage (positive Wirkung) gegen die instabile Lage (negative Wirkung) abgrenzt.

9.2 Auswertung und Klassifizierung nach Q

Als statistisches Material dienten zunächst alle Augen mit einfachem chronischem Glaukom, unabhängig davon, ob die Behandlung mit Miotika erfolgreich war oder nicht. Danach wurden die Augen gesondert geprüft, bei denen der Druck durch die medikamentöse Therapie ausreichend gesenkt werden konnte.

Von 40 Augen mit Glaukoma chronica simplex mußten 10 Augen operiert werden. Bei 30 Augen war eine Behandlung mit Miotika erfolgreich.

Eine unterschiedliche Anzahl der Gesamtvergleiche bei den einzelnen Tropfen resultiert daraus, daß an einem Auge nicht immer alle hier verwendeten Miotika geprüft wurden.

Zunächst wurden die Miotika indirekt verglichen, d.h. eine Tropfensorte wurde mit allen anderen verwendeten Tropfen insgesamt verglichen: zuerst ein Miotikum mit allen anderen Tropfen, dann eine Mischtropfensorte mit den anderen Mischtropfensorten und schließlich die Mischtropfen mit Prostigmin, Eserin und Mintacol. "Indirekt" wurde diese Art des Vergleichs genannt, weil kein "direkter" Vergleich zwischen zwei Miotika bei einer bestimmten täglichen Tropfenzahl durchgeführt wird, sondern es werden, wie eben beschrieben, die Werte eines Medikamentes mit den Werten aller anderer Tropfen auf Signifikanzen geprüft.

9.3 Indirekter Vergleich der Miotika

Zunächst werden die Gesamtvergleiche der einen Tropfensorte mit allen anderen Miotika bei den Augen mit chronischem Glaukom (nichtoperierte und operierte Augen zusammengefaßt) durchgeführt.

Zuerst sind Unterschiede in der Wirkung auf den Druck nur an Hand von Mittelwert und Streuung auf Signifikanzen geprüft worden.

Tabelle A

Tropfen		Vergleiche absolut	pos.Fälle absolut	neg.Fälle absolut	neutr.Fälle absolut	Q
I	(1x)	254	26	22	206	1,010
II	(1x)	242	33	21	188	1,027
III	(1x)	245	46	13	186	1,075
I	(5x)	178	21	24	133	0,991
II	(5x)	193	13	33	147	0,947
III	(5x)	238	46	14	178	1,072
P		176	9	25	142	0,954
E		175	5	35	135	0,913
M		167	10	22	135	0,962

Erklärung der Tabelle:

In der linken Spalte sind die verwendeten Tropfen, aufgeschlüsselt nach den täglichen Verabreichungen (in Klammern) aufgeführt.

Die "absoluten Vergleiche" geben die Häufigkeit an, wie oft das eine Mittel bei einer bestimmten täglichen Gabe mit allen anderen Miotika zusammen verglichen wurde; die "positiven Fälle" geben an, wie oft das eine Mittel gegenüber allen anderen Miotika eindeutig besser, die "negativen Fälle", wie oft sie eindeutig schlechter in ihrer Wirkung waren. Die "neutralen Fälle" zeigen entsprechend an, wie oft das eine Miotikum gegenüber den anderen Miotika ohne Wirkungsunterschied war. Die Differenzen zwischen positiven und negativen Fällen werden an Hand von Q klassifiziert. Wie im letzten Kapitel beschrieben, kann der Wert von Q zwischen Null und 2 schwanken. Je näher sich Q dem Wert 2 nähert, desto signifikanter werden die Qualitätsunterschiede sein. Derartige eindeutige Ergebnisse (Q nahe bei 2) lassen sich selten ermitteln. Meist liegt Q um den Wert 1. Wird Q = 1 errechnet, ist eine Vergleichswertung zwischen zwei

oder mehr Medikamenten nicht möglich, da sich positive und negative Fälle in ihrer Häufigkeit entsprechen. Wie die nachfolgenden Untersuchungen ergeben, finden sich selten nur positive oder nur negative Fälle, somit wird auch Q selten den Annäherungswert 2 erreichen. Da außerdem im Qualitätsmerkmal Q noch die neutralen Fälle, die keine Signifikanzen der statistischen Kenngrößen aufwiesen, enthalten sind, wird Q auch bei größerer Differenz der signifikanten Fälle nur knapp unter oder über dem Wert 1 liegen, weil die neutralen Fälle zahlenmäßig überwiegen. Aber auch scheinbar zahlenmäßig geringe Differenzen zu dem Wert 1 lassen exakte Schlüsse über die Wertigkeit einer bestimmten Tropfensorte zu, da Q ein sehr feiner Indikator für die drucksenkende Wirkung ist. Wenn die relativ geringe Zahl der positiven und negativen Fälle im Vergleich zu größeren Zahlen der neutralen Fälle in Beziehung gesetzt wird, wird deutlich, daß Q häufig nahe bei 1 liegen muß (siehe z.B. Tab. A).

Schon ein Hundertstel und noch mehr eine Zehntelstelle hinter dem Komma, weist auf eine größere Differenz zwischen positiven und negativen Wirkungsunterschieden hin, wie das Beispiel der Mischtropfen III (1 x) in Tab. A zeigt: bei 245 Gesamtvergleichen traten 46 positive und 13 negative Fälle auf. Der Rest der Vergleiche (186) ergab keine signifikanten Wirkungsunterschiede. Die Differenz von 33 signifikanten Fällen bei 186 neutralen Wirkungsvergleichen drückt sich in Q zahlenmäßig nur als 1,075 aus. Ein reiner Vergleich von absoluten Häufigkeiten der signifikanten (positiv und negativ) Fälle ist statistisch nicht korrekt und eindeutig, da bei einer größeren Anzahl von Fällen ohne Wirkungsunterschied diese berücksichtigt werden müssen und damit für die Aussage von Wertigkeiten der Miotika entscheidende Bedeutung gewin-

nen. Der beigefügte Faktor korrigiert ausgleichend das Ergebnis bei einer geringen Anzahl von Gesamtvergleichen.

Anhand der Tab. A ergibt sich gemäß dem Qualitätsmerkmal Q (rechte Spalte) die Möglichkeit, die untersuchten Miotika entsprechend ihrer Wirkung auf den Augendruck folgendermaßen einzustufen:

Q liegt fast immer um den Wert 1. Die Differenz der signifikanten Fälle ist im Vergleich zu den Fällen gering, bei denen sich kein Wirkungsunterschied (neutrale Fälle) zeigte. Die günstigste Wirkung zeigen somit die Mischtropfen III (1 x und 5 x). Die Mischtropfen I (1 x) und II (1 x) nehmen eine Mittelstellung ein, wobei die Mischtropfen II (1 x) etwas besser in ihrer Wirkung als die Mischtropfen I (1 x) zu sein scheinen.

Bei allen anderen verwendeten Miotika liegt Q unter 1. Hier überwiegt die negative Wirkung gegenüber der positiven, d.h. die Zahl der Vergleiche, bei denen die Tropfen eine schlechtere Wirkung zeigten, ist größer als die Zahl der positiven Vergleiche. Diese Ergebnisse beruhen, wie gesagt, auf der alleinigen Auswertung von Mittelwert und Streuung. Es fragt sich, ob sich bei Berücksichtigung der bereits genannten anderen Kriterien (relative Häufigkeiten $\geqslant$ 22 mm Hg und Mittelwerte $\geqslant$ 22 mm Hg) weitere Aussagemöglichkeiten ergeben. Die entsprechende Auswertung ist in Tab. B zusammengestellt.

Tabelle B

Tropfen	Vergleiche absolut	pos.Fälle absolut	neg.Fälle absolut	neutr.Fälle absolut	Q
I (1x)	254	44	49	161	0,990
II	242	56	36	150	1,048
III (1x)	245	79	24	142	1,133
I (5x)	178	34	39	105	0,984
II (5x)	193	24	53	116	0,920
III (5x)	238	85	20	133	1,168
P	176	15	40	121	0,926
E	175	8	59	108	0,852
M	167	13	39	115	0,919

Man erkennt deutlich, daß sich die Fälle sowohl mit eindeutig schlechterer als auch die Fälle mit eindeutig besserer Wirkung gegenüber der Zahl der Fälle ohne Unterschied erhöht haben.

Für die Mischtropfen III (1 x und 5 x) ist Q noch größer geworden. Die Zahl der positiven Vergleiche hat sich durch diejenigen Fälle erhöht, die oberhalb des Schwellwertes P signifikante Unterschiede in der Häufigkeit und im Mittelwert $\geqslant$ 22 mm Hg aufwiesen. Dies gilt ebenfalls für die Mischtropfen II, die sich in ihrer Güte deutlicher von den Mischtropfen I abheben, im Gegensatz zu Tab. A, wo nur Mittelwerte und Streuungen als Vergleichskriterien benutzt wurden. Sie liegen aber mit ihrem Q wesentlich niedriger als die Mischtropfen III. Bei Berücksichtigung der Zahl der täglichen Verabreichungen zeigen die Mischtropfen III bei 5maliger Gabe eine etwas bessere drucksenkende Wirkung als bei einmaliger Verabreichung. Für alle anderen Tropfen liegt Q deutlich unter 1, und zwar niedriger als in Tabelle A, in der nur Mittelwert und

Streuung geprüft wurden. Für diese Tropfen treten also oberhalb des Schwellwertes P mehr negative signifikante Unterschiede auf. Die Zahl der Fälle, die keine Wirkungsunterschiede für Mittelwert und Streuung aufwiesen, wird somit kleiner.

Dieses Absinken von Q bei den zuletzt genannten Tropfen wirkt sich vor allem zugunsten der Mischtropfen III aus. Hier wird, wie schon oben beschrieben, beim Vergleich der relativen Häufigkeiten und Durchschnitte $\geqslant$ 22 mm Hg, die Zahl der Fälle größer, die ein besseres Ergebnis zeigen.

Für die Mischtropfen I (1 x) verschlechterte sich das Ergebnis gegenüber den Mischtropfen II (1 x) und III (1 x, 5 x). Die Zahl der negativen Vergleiche wurde durch die Hinzuziehung der anderen Kriterien für Mischtropfen I (1 x) größer als die Zahl der positiven Vergleiche.

Die Mischtropfen I (1 x) besitzen aber immer noch eine bessere Qualität als die Mischtropfen I und II bei 5maliger täglicher Verabreichung. Daß die Mischtropfen I und II bei 5maliger Eintropfung schlechter sind als bei 1maliger Gabe, weicht von der bisher empirisch gemachten Erfahrung ab, daß eine 5malige Verabreichung auch eine bessere Drucksenkung haben sollte.

Wie später dargestellt, wird sich dieses Ergebnis bei Vergleich der Medikamente an jedem einzelnen Auge korrigieren. Dies gilt auch für Prostigmin, Eserin und Mintacol. Eserin besitzt ein besonders tiefes Q und scheint somit die geringste drucksenkende Wirkung zu haben.

Bisher ist eine Tropfensorte mit allen anderen verwendeten Tropfen auf ihr Q hin geprüft worden. Werden

nur die Mischtropfen untereinander indirekt miteinander verglichen, errechnen sich die in Tabelle C dargestellten Q-Werte. Zunächst gelten nur die Mittelwerte und Streuungen als Qualitätsmaßstab. Die folgende Tabelle gibt darüber Auskunft:

Tabelle C

Tropfen	Vergleiche absolut	pos.Fälle absolut	neg.Fälle absolut	neutr.Fälle absolut	Q
I (1x)	152	13	19	120	0,979
II (1x)	151	19	17	115	1,005
III (1x)	146	27	9	110	1,070
I (5x)	118	11	22	75	0,948
II (5x)	120	7	24	89	0,927
III (5x)	145	28	11	106	1,070

Nur die Mischtropfen III (1 x; 5 x) liegen mit ihrem Q über 1. Die Mischtropfen II (1 x) nehmen eine Mittelstellung ein, während Mischtropfen I (1 x und 5 x) und Mischtropfen II (5 x) in den Fällen mit signifikanten Unterschieden eine überwiegend schlechtere Drucksenkung aufwiesen.

Bei Berücksichtigung der relativen Häufigkeiten und der Mittelwerte $\geqslant$ 22 mm Hg ergeben sich die Werte der Tabelle D.

Tabelle D

Tropfen	Vergleiche absolut	pos.Fälle absolut	neg.Fälle absolut	neutr.Fälle absolut	Q
I (1x)	152	22	45	85	0,917
II (1x)	151	34	31	86	1,011
III (1x)	146	47	12	87	1,114
I (5x)	118	19	36	63	0,922
II (5x)	120	12	40	68	0,877
III (5x)	145	54	14	77	1,169

Der Wert Q ist für die Mischtropfen III (1 x und 5 x) noch größer geworden. Dies gilt in geringerem Maße auch für die Mischtropfen II (1 x). Für alle anderen Mischtropfen hat sich Q dagegen erniedrigt.

Durch die Einbeziehung anderer Kriterien in die Untersuchung erwiesen sich somit die Mischtropfen III (5 x) als die günstigsten, während bei der Prüfung nur von Mittelwert und Streuung die gleichen Mischtropfen bei einmaliger und fünfmaliger Verabreichung keinen Wirkungsunterschied erkennen ließen.

Beim Vergleich der Mischtropfen mit Mintacol, Eserin und Prostigmin unter reiner Prüfung von Mittelwert und Streuung ergeben sich die in Tabelle E zusammengestellten Befunde.

Tabelle E

Tropfen	Vergleiche absolut	pos.Fälle absolut	neg.Fälle absolut	neutr.Fälle absolut	Q
I	102	13	3	86	1,052
II	91	16	4	71	1,071
III	99	19	4	76	1,082
I (5x)	60	10	2	48	1,072
II (5x)	73	6	8	59	0,986
III (5x)	93	18	3	72	1,090
P	176	9	25	142	0,954
E	175	5	35	135	0,913
M	167	10	22	135	0,962

Die Q-Werte liegen somit für alle Mischtropfen höher als für Mintacol, Eserin und Prostigmin. Die Mischtropfen III besitzen das höchste und Eserin das niedrigste Q. Bei Berücksichtigung der anderen Kriterien ergeben sich die Werte der Tabelle F.

Tabelle F

Tropfen	Vergleiche absolut	pos.Fälle absolut	neg.Fälle absolut	neutr.Fälle absolut	Q
I	102	23	5	74	1,100
II	91	24	5	62	1,120
III	99	32	5	62	1,162
I (5x)	60	15	3	42	1,115
II (5x)	73	12	12	49	1,000
III (5x)	93	31	6	56	1,160
P	176	15	40	121	0,926
E	175	8	59	108	0,852
M	167	13	39	115	0,919

Die Differenz für Q zwischen den Mischtropfen einerseits und Prostigmin, Eserin sowie Mintacol andererseits zeigt eine weitere Vergrößerung. Lediglich für Mischtropfen II bei fünfmaliger Verabreichung ist kein eindeutiger Unterschied festzustellen.

Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse
(Indirekter Vergleich)

Die aufgeführten Vergleiche wurden bei allen Augen mit chronischem Glaukom (nichtoperierte und operierte Augen zusammengefaßt) durchgeführt.

In Tabelle A, B, C, D E und F wurde ein Miotikum mit allen anderen in der entsprechenden Tabelle aufgeführten Miotika verglichen. Die Tabelle A und B beinhalten die indirekten Vergleiche aller verwendeten Tropfen, die Tabellen C und D die der Mischtropfen untereinander, und die Tabelle E und F die Vergleiche der Mischtropfen mit Prostigmin, Eserin und Mintacol. Die Mischtropfen III (5 x und 1 x) scheinen nach dieser Auswertung in allen einzelnen Gruppierungen die Tropfen mit der eindeutig stärksten Wirkung zu sein. Sie hatten die meisten Fälle von positiver und die geringste Anzahl von Fällen mit negativer Wirksamkeit. Abnehmend in der Qualität folgen die Mischtropfen II und die Mischtropfen I. Die zuletzt genannten, die mit ihrem Q teils unter, teils oberhalb von 1 liegen, zeigen aber bei dieser Art des indirekten Vergleichs keinen Wirkungsunterschied hinsichtlich der Zahl ihrer täglichen Eintropfungen. Auch die Mischtropfen II erwiesen sich unter Hinzuziehung aller Beurteilungskriterien bei ein- und fünfmaliger Gabe als gleichwertig in ihrer Qualität. Dies ist eine Korrektur des Ergebnisses aus Teil I, wo die fünfmalige Verabreichung eine scheinbar

schlechtere drucksenkende Wirkung als bei einmaliger Tropfung zeigt. Alle Mischtropfen sind jedoch in ihrer drucksenkenden Wirkung Prostigmin, Eserin und Mintacol überlegen. Eserin nimmt mit dem tiefsten Q die schlechteste Position ein.

9.4 Direkter Vergleich der einzelnen Miotika

Während bisher jedes Miotikum mit allen anderen zusammen verglichen wurde, wird in diesem Kapitel jede Tropfenart einzeln, aufgeschlüsselt nach der täglichen Verabreichung, mit einer anderen verglichen. Es wird berechnet, wie oft das Mittel 1 mit dem Mittel 2 am gleichen Auge verglichen und wie oft positive, negative oder neutrale Wirkungsunterschiede gefunden wurden. Dieser direkte Vergleich jedes Medikamentes mit jedem anderen erlaubt eine konkretere Beurteilung der Miotikawirkung.

Die folgende Untersuchung wird klären, ob dieser Prüfungsmodus differenziertere und eindeutigere Ergebnisse bringen wird. Ein möglicher Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, daß an jedem Auge alle zur Verwendung gekommenen Mittel hintereinander geprüft und so direkt am gleichen anatomischen Substrat verglichen werden.

Die bei dieser Prüfung ermittelten Q-Werte sind in den Tabellen G und H zusammengestellt. Die schwarzen Zahlen zeigen das Ergebnis bei reiner Prüfung von Mittelwert und Streuung, die roten Zahlen bei gleichzeitiger Berücksichtigung der relativen Häufigkeiten und der Durchschnitte der Werte $\geqslant$ 22 mm Hg sowie der Druckmaxima. Tabelle G zeigt das Prüfungsresultat der einzelnen Vergleiche aller Mischtropfen mit den Miotika Mintacol (M), Eserin (E) und Prostigmin (P).

Tabelle G

ropfen-ergleiche	Anzahl d.vergl. abs.	pos.Fälle abs.		neg.Fälle abs.		neutr.Fälle abs.		Q	
(1x)mit M	34	4	6	2	3	28	25	1,00	1,02
I (1x)mit M	27	3	5	1	1	23	21	1,00	1,05
II(1x)mit M	30	5	9	2	2	23	19	1,02	1,11
(5x)mit M	21	3	5	0	o	18	16	1,03	1,08
I (5x)mit M	24	3	5	1	4	20	15	1,00	o,98
II(5x)mit M	31	6	1o	2	2	23	19	1,04	1,12
(1x)mit E	32	5	11	0	1	27	2o	1,05	1,15
I (1x)mit E	33	7	11	1	1	25	21	1,07	1,15
II(1x)mit E	35	9	14	1	2	25	19	1,10	1,18
(5x)mit E	19	4	6	1	1	14	12	1,03	1,09
I (5x)mit E	23	2	4	1	1	20	18	0,976	1,02
II(5x)mit E	33	8	12	1	2	24	19	1,09	1,15
(1x)mit P	36	4	6	1	1	31	29	1,01	1,05
I (1x)mit P	31	6	8	2	3	23	2o	1,04	1,06
II(1x)mit P	34	5	9	1	1	28	24	1,03	1,1o
(5x)mit P	20	3	4	1	2	16	14	1,00	1,02
I (5x)mit P	26	4	6	3	4	19	16	0,982	1,oo
II(5x)mit P	29	4	9	0	2	25	18	1,04	1,1o

In Tabelle H sind die Ergebnisse der Vergleiche der einzelnen Mischtropfen untereinander zusammengestellt.

Tabelle H

Tropfen	Vergl. abs.	pos.Fälle abs.		neg.Fälle abs.		neutr.Fälle abs.		Q	
II (1x)mitI (1x)	36	4	12	3	4	29	2o	0,987	1,1oo
III(1x)mitI (1x)	33	3	1o	2	4	28	19	0,985	1,o72
III(1x)mitII (1x)	31	5	1o	1	2	25	19	1,035	1,118
I (5x)mitII (5x)	23	3	6	2	5	18	12	0,975	o,975
III(5x)mitI (5x)	22	5	9	2	2	15	11	1,030	1,15o
III(5x)mitII (5x)	22	6	9	1	2	15	11	1,080	1,145
I (5x)mitI (1x)	24	4	8	2	3	18	13	1,000	1,o8o
II (1x)mitII (5x)	26	5	8	1	2	20	16	1,040	1,1oo
III(5x)mitIII(1x)	32	4	11	4	4	24	17	0,969	1,o99
I (1x)mitII (5x)	[illegible]	4	7	2	o	19	16	1,000	1,o7o
III(5x)mitI (1x)	34	6	12	2	3	26	19	1,033	1,126
II (1x)mitI (5x)	23	5	7	1	2	17	14	1,050	1,o8o
III(5x)mitII (1x)	35	7	13	2	3	26	19	1,048	1,14o
III(1x)mitI (5x)	26	8	12	1	1	17	13	1,105	1,228
III(1x)mitII (5x)	24	7	11	1	1	16	12	1,100	1,22o

In allen Vergleichen zeigen die Mischtropfen III (1 x und 5 x) den höchsten Q-Wert und damit die beste Wirkung. In der Mehrzahl der Fälle ergibt sich für die fünfmalige tägl. Gabe ein besserer Effekt als bei einmaliger Verabreichung. Eine Ausnahme bilden die Mischtropfen I (5 x). Bei ihnen ist nicht sicher entscheidbar, ob die häufigere Tropfengabe signifikant besser als die einmalige Verabreichung war. Die Mischtropfen scheinen fast immer besser als Prostigmin, Eserin und Mintacol zu sein. Für diese Augengruppe brachte die direkte Prüfung jedes Miotikums mit jedem anderen auch bei Hinzuziehung aller Kriterien keine wesentlichen neuen signifikanten Ergebnisse.

Anwendung der eben geschilderten Verfahren auf die Gruppe der nichtoperierten Augen

Schon in Teil I dieser Arbeit wurde betont, daß die Prüfergebnisse eindeutiger und wahrscheinlicher ihrer Aussagekraft werden, wenn die zu testende Augengruppe annähernd die gleichen klinischen Voraussetzungen besitzt. Bei der folgenden Auswertung werden nur die Augen getestet, bei denen eine Behandlung mit Miotika erfolgreich war. Es wurde das gleiche Prüfverfahren wie vorher angewandt. Zunächst wurde der indirekte und anschließend der direkte Vergleich für die hier verwendeten Miotika durchgeführt. Das Untersuchungsschema ist das gleiche, wie es unter den Punkten 9.3 und 9.4 bereits dargelegt wurde.

10.0 Indirekter Vergleich bei allen nichtoperierten Augen mit chronischem Glaukom (positive, negative und neutrale Fälle)

Zunächst wird die Wirksamkeit hinsichtlich des Druckes einer Tropfensorte mit allen anderen in den Tabellen angegebenen Tropfen bestimmt. Die schwarzgedruckten Zahlenwerte geben nur die Prüfung von Mittelwert und Streuung an, während in den rotgedruckten Zahlen alle Kriterien enthalten sind.

Tabelle I

Tropfen	Vergleiche abs.	pos.Fälle abs.		neg.Fälle abs.		neutr.Fälle abs.		Q	
I (1x)	187	11	18	15	36	161	133	0,99	0,96
II (1x)	177	15	29	13	22	149	126	1,08	1,02
III (1x)	180	17	41	8	13	155	126	1,03	1,09
I (5x)	121	7	14	13	22	101	85	0,98	0,97
II (5x)	113	10	16	10	16	93	81	1,00	1,00
III (5x)	184	31	52	1	1	152	137	1,09	1,16
P	115	1	1	14	27	100	87	0,94	0,886
E	124	0	0	22	36	102	88	0,91	0,855
M	125	5	6	11	19	109	100	0,98	0,95

Nach dem gleichen Schema werden die Mischtropfen untereinander verglichen.

Tabelle K

Tropfen	Vergleiche abs.	pos.Fälle abs.		neg.Fälle abs.		neutr.Fälle abs.		Q	
I (1x)	112	4	4	13	32	95	76	0,96	0,87
II (1x)	109	6	13	12	20	91	77	0,97	0,96
III (1x)	106	6	20	7	11	93	75	1,00	1,05
I (5x)	82	3	7	13	22	66	53	0,94	0,91
II (5x)	79	6	10	8	12	65	47	0,98	0,99
III (5x)	110	19	34	1	1	90	75	1,09	1,18

Abschließend wurden die Mischtropfen mit Prostigmin, Eserin und Mintacol verglichen. Die folgende Tabelle gibt darüber Auskunft.

Tabelle L

Tropfen	Vergleiche abs.	pos.Fälle abs.		neg.Fälle abs.		neutr.Fälle abs.		Q	
I (1x)	75	7	14	2	4	66	57	1,04	1,07
II (1x)	68	9	16	1	2	58	5o	1,07	1,12
III (1x)	74	11	21	1	2	62	51	1,07	1,15
I (5x)	39	4	7	0	o	35	32	1,05	1,08
II (5x)	34	4	6	2	4	28	24	1,03	1,oo
III (5x)	74	12	18	0	o	62	56	1,09	1,14
[illegible]	115	1	1	14	27	100	87	0,94	o,89
[illegible]	112	5	6	11	19	109	1oo	0,98	o,95
[illegible]	113	5	6	12	15	110	1o1	0,99	o,96

Beurteilung aller 3 Tabellen (nach Q klassifiziert):

Die stärkste drucksenkende Wirkung besitzen somit die Mischtropfen III, sowohl bei ein- als auch bei fünfmaliger Gabe. Etwas schwächer wirken die Mischtropfen II (1 x). Eine sichere Beurteilung bei fünfmaliger Gabe läßt der Q-Wert bei diesen Tropfen nicht zu.

Die Mischtropfen I nehmen unter den Kombinationstropfen hinsichtlich der Druckbeeinflussung den letzten Rang ein. Da die Q-Werte für die fünf- und einmalige tägliche Verabreichung sich fast entsprechen, ist eine eindeutige Differenzierung bei dieser Art des Vergleiches nicht möglich.

Die Einzelkomponenten Prostigmin, Eserin und Mintacol bewirken stets eine geringere Tensionssenkung als die Kombinationstropfen.

10.1 Direkter Vergleich jedes Miotikums mit jedem anderen bei allen nichtoperierten Augen

In den nächsten beiden Tabellen werden vorhandene signifikante Unterschiede für den direkten Vergleich zwischen zwei Tropfenarten aufgeführt.

In der Tabelle M sind die Vergleiche der kombinierten Tropfen mit Eserin, Mintacol und Prostigmin enthalten.

Tabelle M

Tropfen	Vergl. abs.	pos.Fälle abs.		neg.Fälle abs.		neutr.Fälle abs.		Q	
I (1x)mit M	25	2	3	2	2	21	2o	0,96	o,98
II (1x)mit M	23	2	3	0	o	21	2o	1,00	1,o2
III(1x)mit M	24	3	5	1	1	20	18	1,00	1,o6
I (5x)mit M	15	1	2	0	o	14	13	0,97	1,o1
II (5x)mit M	11	2	3	0	1	9	7	1,02	1,o1
III(5x)mit M	27	3	5	0	o	24	22	1,03	1,o7
I (1x)mit E	26	3	7	0	o	23	19	1,02	1,11
II (1x)mit E	22	4	7	0	o	18	15	1,05	1,14
III(1x)mit E	28	5	8	0	o	23	2o	1,06	1,15
I (5x)mit E	13	2	3	0	o	11	1o	1,01	1,o5
II (5x)mit E	10	3	4	0	o	17	7	1,03	1,o9
III(5x)mit E	25	6	8	0	o	19	17	1,09	1,15
I (1x)mit P	24	2	4	0	o	22	2o	1,00	1,o5
II (1x)mit P	23	3	6	1	1	19	18	1,01	1,o8
III(1x)mit P	22	3	8	0	o	19	14	1,08	1,16
I (5x)mit P	11	1	2	0	o	10	9	1,00	1,o3
II (5x)mit P	13	2	2	0	o	11	11	1,01	1,o4
III(5x)mit P	22	3	5	0	o	19	17	1,03	1,o8

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des Vergleichs der Mischtropfen untereinander zusammengestellt.

Tabelle N

Tropfen		Vergl. abs.	pos.Fälle abs.		neg.Fälle abs.		neutr.Fälle abs.		Q	
II (1x)mitI	(1x)	26	3	9	1	4	22	13	1,01	1,11
III(1x)mitI	(1x)	25	3	8	2	2	20	15	0,97	1,14
III(1x)mitII	(1x)	24	3	7	0	1	21	16	1,02	1,12
II (5x)mitI	(5x)	16	1	3	1	1	14	12	0,99	1,01
III(5x)mitI	(5x)	15	3	6	0	0	12	9	1,07	1,20
III(5x)mitII	(5x)	16	3	5	0	0	13	11	1,04	1,08
I (5x)mitI	(1x)	17	2	5	0	0	15	12	1,03	1,10
II (5x)mitII	(1x)	15	3	4	0	1	12	10	1,06	1,07
III(5x)mitIII	(1x)	26	4	8	1	1	21	17	1,02	1.12
II (5x)mitI	(1x)	17	1	4	1	1	15	10	0,98	1,05
III(5x)mitI	(1x)	27	4	7	0	0	23	20	1,04	1,17
II (1x)mitI	(5x)	18	2	3	1	1	15	14	1,01	1,03
III(5x)mitII	(1x)	26	5	8	0	0	21	18	1,06	1,14
III(1x)mitI	(5x)	16	6	8	0	3	10	5	1,12	1,12
III(1x)mitII	(5x)	15	3	5	1	2	11	8	1,03	1,11

Nach den Q-Werten der Tabellen L und M läßt sich folgende Wirkungsskala aufstellen.
Mischtropfen III Mischtropfen II Mischtropfen I.
Die fünfmalige Gabe erwies sich hierbei immer als eindeutig besser als bei einmaliger Eintropfung.

Die Einzelkomponenten zeigten, wie auch schon zuvor festgestellt, einen niedrigeren Q-Wert als die Kombinationstropfen.

11.0 Diskussion

Bei abschließender Betrachtung der Ergebnisse kristallisierte sich eine bestimmte Reihenfolge abnehmender Stärke auf den Druck für die einzelnen zur Anwendung gekommenen Miotika heraus. Alle drei Sorten von Kombinationstropfen besitzen eindeutig eine stärkere Wirkung auf das erhöhte Tensionsniveau als ihre Einzelkomponenten Prostigmin, Eserin und Mintacol. Die Mischtropfen III kennzeichnen sich durch die stärkste Drucksenkung aus, während die Mischtropfen I den schwächsten Wirkungseffekt unter den kombinierten Tropfen besitzen. Die Mischtropfen II nehmen eine Mittelstellung ein.

Die häufigere tägliche Eintropfung zeigte für die meisten Augen einen besseren Behandlungserfolg als die einmalige Verabreichung des gleichen Miotikums. Daß die Kombinationstropfen auch in anderer Zusammensetzung und unterschiedlicher Konzentration in der Mehrzahl der Fälle den erhöhten Druck stärker beeinflussen, findet sich in Übereinstimmung mit anderen Autoren (LEYDHECKER 1960; MÜLLER u. GLASENAPP 1952 u.a.), die häufig eine Normalisierung der Tension mit Kombinationsgemischen erreichen konnten, wenn deren Einzelkomponenten für sich allein versagt hatten. Eine geringere Leistungsfähigkeit der Mischtropfen als deren Bestandteile bei der klinischen Erprobung registrierte auch LEYDHECKER (1960) in Übereinstimmung mit uns ebenfalls nicht. Die letztgenannten Verfasser und ebenso DARDENNE sowie HELFERICH (1957) fanden allerdings je nach Auswahl des Datenmaterials und der Prüfmethodik für einen mehr oder weniger großen Teil der Fälle die gleiche Wirksamkeit für die Tropfengemische und die einzelnen Miotika, d.h. der Hauptteil der Vergleiche zeigte nur wenige Unterschiede. Dies gilt auch für die vorliegende Arbeit, in der sich je nach der untersuchten Augengruppe signifikante Unterschiede zwischen

den Kombinationen selbst und den Einzeltropfen in Verschiedener Anzahl ergaben. Die Zahl der einzelnen Vergleichsfälle ohne Wirkungsunterschied ist größer als die mit signifikanten Resultaten. Sie verkleinert sich jedoch mit zunehmend homogenerem Patientenmaterial und eindeutigeren statistischen Auswertungsmethoden. Die Prüfung auf Unterschiede erstreckte sich demnach nur auf die Fälle, wo die Miotika- bzw. Gemische eindeutige Wirksamkeitsabstufungen erkennen ließen. Um eine rechnerische Relation zwischen den "neutralen" Vergleichen einerseits und den "positiven" bzw. "negativen" Vergleichen andererseits zu schaffen, wurde das Qualitätsmerkmal Q definiert. Dies erlaubt eine bessere und exaktere Klassifizierung der verschiedenen Medikamente, da nur das Verhältnis der auftretenden signifikanten Fälle zu den Fällen ohne statistisch erkennbare Signifikanz entscheidende Aussagen zuläßt. Der nur zahlenmäßige Vergleich der positiven und negativen Wirksamkeiten bei der klinischen Prüfung für Miotika ohne eine rechnerische Beziehung zu dem meist größeren Teil der neutralen Fälle ohne Wirkungsunterschied herzustellen, kann zu falschen Schlüssen führen. Diejenigen Autoren (WIRTH 1949/50; HECHT 1950; AUGUSTINSSON 1953; DUBOIS 1949; SWAN und GEHRSITZ 1951), die sich gegen eine Kombination verschiedener Miotika aussprachen, haben ihre Ergebnisse vorwiegend aus experimentellen- und Tierversuchen gewonnen. Ihre Schlußfolgerungen stützen sich häufig auf die Beobachtung und Messung der Miosis bei Tieren, die aber kein Maß für die tensionsmildernde Wirkung der Miotika sein kann, wie SAKO 1955 in seinen Untersuchungen bewies. Auch lassen sich die Labormodelle bzw. Tierversuche nicht ohne weiteres auf die klinische Erprobung übertragen (siehe Punkt 2.2).

Die in dieser Arbeit verwendeten Tropfen waren bei mehrmaliger Verabreichung wirkungsvoller als bei einmaliger Gabe. Dies gilt jedoch nur für die gleiche Tropfenart. Die

Mischtropfen III bei einmaliger Tropfung waren z.B. stärker drucksenkend als die Mischtropfen I bei mehrmaliger Tropfung. Dieses Resultat steht in Einklang mit vielen Verfassern (HAGER, THIEL, LEYDHECKER u.a.), daß häufigere Tropfengaben nicht immer eine stärkere Tensionsminderung zwangsläufig zur Folge haben müssen. Die Zusammensetzung und das Verhältnis der Konzentration in der Kombination ist für den Erfolg entscheidend. Das vorliegende Datenmaterial liegt annähernd in einer normalverteilten Grundgesamtheit. Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse von Teil I und II ist klar ersichtlich, daß die Häufigkeit der auftretenden signifikanten Unterschiede nicht nur von der Auswahl und Gruppierung des Datenmaterials, sondern auch von der Vergleichsart und den verwendeten statistischen Verfahren abhängig ist. Im Kollektiv mit annähernd gleichem Druckniveau, das vorwiegend die erfolgreich behandelten Augen mit chronischem Glaukom enthält, fehlen sehr hohe Druckwerte und starke Tensionsschwankungen. Die Auswertung für diese Augengruppe brachte zahlreichere signifikante Wirkungsdifferenzen, während sich für die Gruppe mit sehr unterschiedlichen Voraussetzungen ohne Differenzierung nach der Glaukomart und dem Therapieerfolg weniger wesentliche Unterschiede zwischen den Tropfen zeigten.

In Teil I der vorliegenden Arbeit werden alle gemessenen Tensionswerte <u>einer</u> Tropfensorte für eine der aufgeführten Augengruppen zusammengefaßt und dann anhand der entsprechenden Prüfverfahren mit den Druckwerten einer <u>anderen</u> Tropfenart der gleichen Augengruppe verglichen. Die bei dieser Vergleichsart gewonnenen Ergebnisse sind hinsichtlich der Zahl der auftretenden eindeutigen Wirkungsunterschiede gering gegenüber den in Teil II beschriebenen Vergleichsverfahren. Signifikante

Unterschiede zwischen den Tropfen, die in Teil I auftraten, werden in Teil II nicht nur bestätigt, sondern auch zahlreicher und exakter in ihrer Aussage. In einigen Fällen widersprachen die ermittelten Ergebnisse der klinischen Erfahrung; z.B. waren die Mischtropfen II bei einmaliger täglicher Tropfung scheinbar besser als bei fünfmaliger. Diese Widersprüche korrigierten sich in Teil II, weil hier für alle Medikamente die gleichen klinischen und anatomischen Voraussetzungen an jedem einzelnen Auge vorliegen.

Als Beurteilungskriterien für die vorliegenden Stichproben dienten zunächst Mittelwerte und Streuungen, deren Abweichungen voneinander mit Hilfe des t- und F-Testes bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von α % auf signifikante Unterschiede geprüft werden. Da diese aber Unterschiede im Druckverhalten nicht immer genügend wiedergeben, wurden zusätzliche Kenngrößen, die den Tensionsverlauf differenzierter und genauer charakterisieren, eingeführt. Der Vergleich der relativen Häufigkeiten und der Durchschnitte der Daten sowie die Erfassung des Maximumwertes einer Meßreihe oberhalb eines Schwellwertes P sind gesondert untersucht worden.Wenn das Untersuchungsmaterial annähernd die gleichen klinischen Voraussetzungen besitzt, werden wesentliche Abweichungen der Mittelwerte als Prüfkriterien für gesicherte Wirkungsänderungen ausreichen.

Reine Mittelwertsvergleiche ohne Signifikanzberechnung, wie sie TAKANEN, KARJALAINEN, AASVED, KNAPP, KOSSIONIS (1967, 1964, 1968) sowie auch ORTLEPPS und HASSLINGER (1964, 1969) für ihre Untersuchungen benutzten, berechtigen kaum zu einer eindeutigen Beurteilung. Nur die statistische Kontrolle der Mittelwerte auf wesentliche Abweichungen voneinander führen zu einer gesicherten Aussage (LEYDHECKER, WEIGAND, 1970)). Auch PILZ, MARRE,

NIEMEYER, STEPHANIK, GNÄDIGER, WILLOME, LINNER (1961, 1968, 1956, 1962, 1964) ließen bei der Wirksamkeitsbeurteilung einzelner Medikamente nur signifikante Druckerniedrigungen mit ausreichender Wahrscheinlichkeit von P als eindeutige Tensionsabfälle gelten. Ist jedoch das zu untersuchende Kollektiv in seiner Struktur sehr inhomogen und das klinische Bild sehr verschiedenartig, dann lassen sich durch die Hinzuziehung zusätzlicher, für den Druckverlauf charakteristischer Kenngrößen häufiger sichtbare Signifikanzen und damit diffizilere Qualitätsabstufungen aufzeigen. Aber auch bei der Gruppe mit ungefähr gleichem Funktionszustand konnte durch die zusätzlichen Prüfmerkmale über dem Schwellwert P eine differenziertere Auswertung erfolgen.

12.0 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden eventuell vorhandene Wirkungsunterschiede zwischen Mischtropfen I; II und II sowie gegenüber ihren Einzelkomponenten Prostigmin, Eserin und Mintacol ermittelt. Dies zu untersuchende Augenkollektiv ist nach klinischen Gesichtspunkten (Funktionszustand, Druckkurvenverlauf) ausgewählt und am Anfang in drei (Gruppe A u. B), später nur noch in zwei (Gruppe B) Kollektive gegliedert worden:

Gruppe A: Gesamtheit der Augen ohne Differenzierung nach der Glaukomart (48 Augen)

Gruppe B: Gesamtheit der Augen mit chronischem Glaukom

1. Alle Augen unabhängig vom Erfolg der medikamentösen Behandlung zusammengefaßt (40 Augen)
2. Erfolgreich medikamentös therapierte Augen (30 Augen)

Als Meßgrößen dienten die Tensionswerte der einzelnen Miotika. Ausgewertet wurden die unter jedem Mittel mindestens über drei Tage gemessenen Druckwerte, wobei zum zuletzt getropften Medikament ein behandlungsfreies Intervall von zwei Tagen eingehalten wurde. Die Tensionskontrollen erfolgten dreimal täglich, bei stärkeren Druckanstiegen häufiger. Die Gruppierung der Meßdaten erfolgte nach der Art der Tropfen und nach der Zahl der täglichen Verabreichungen. Als Beurteilungskriterien sind Mittelwerte und ihre Streuungen und zusätzliche Merkmale oberhalb des Schwellwertes P benutzt worden. Unter Einbeziehung aller Kriterien erwiesen sich die Mischtropfen III als die stärksten und die Mischtropfen I als die schwächsten unter den Kombinationstropfen. Die Mischtropfen II nehmen eine

Mittelstellung ein. Die fünfmalige Tropfung war im Schnitt besser wirksam als die einmalige Verabreichung des gleichen Medikamentes. Die Einzelkomponenten Prostigmin, Eserin und Mintacol waren stets schwächer in ihrer Druckbeeinflussung als die Kombinationstropfen.

Aus den gefundenen Ergebnissen ist ersichtlich, daß häufiger eindeutige Signifikanzen auftreten, wenn das Patientenkollektiv in seiner Gesamtheit einheitlicher war und die Durchschnitte mit ihren Standardabweichungen noch durch andere zusätzliche Kenngrößen oberhalb eines Schwellwertes P ergänzt wurden.

Der indirekte und im noch stärkeren Maße der direkte Vergleich (Teil II) der verwendeten Miotika für die Augengruppen mit annähernd gleichen klinischen Grundbedingungen brachte wesentlich mehr und auch exaktere Ergebnisse als der Vergleich der Kenngrößen zweier Tropfensorten für alle zusammengefaßten Druckwerte einer der aufgeführten Augengruppen.

13.0 Literaturverzeichnis

1. AASVED, H.: Acta ophtalmologica/Bd. 42, S. 378 (1964)

2. ALDEN, H.S. und JONES, J.W.: Arch. Dermat./Bd. 37, S. 82 (1938) Ref.Zbl.Ophthal./Bd. 41, S. 88 (1938)

3. ARMALY, M.E.: Arch. Ophthal./Bd. 73, S. 11 (1965)

4. AUGUSTINSSON, K.B.: Acta pharmacol.(Kobenh.)Bd.9, S 245 (1953)

5. AUGUSTINSSON, K.B. und NACHMANSOHN, D.: J. of Biol. Chem./Bd. 179, S. 543 (1949)

6. BASTIDE, P., TROUCHE, P., ROUHER, F.: Arneimittelforschung/Bd. 18, S. 322 (1968)

7. BECHRAKIS, E.: Deutsche Ophthalmolog.Ges. Heidelberg, München, Vgl. v.J.F. Bergmann (1970)

8. BENDER: Klin. Mbl. Augenheilk./Bd. 115, S. 532 (1951)

9. v.BEUNINGEN: Der Augenarzt/Bd. VII, S. 7 (1966)

10. BÖCK, J.: Augenheilkunde in Klinik und Praxis/S. 278 (1958)

11. BOYD, T.A.S.: Trans.Ophthal.Soc.U.K./Bd. 75, S. 541-560 (1955)

12. BUTLER, W.E.: Amer.J.Ophth./Bd. 35, S. 1031 (1952)

13. CLARKE, S.T.: Amer.J.Opth./ Bd. 22, S. 249 (1939)

14. CURRAN, E.J.: Postgrad.Med.Bd. 3, S. 399-409 (1948)

15. McDONALD, O.A.: Symposium, Transact.canad. Ophth.Soc./Bd.7, S. 171 (1956)

16. DUBOIS, K.P.: J. of Pharmacol./Bd. 95, S. 79 (1949)

17. DUKE-ELDER, St.: Amer.J.Ophthalm./Bd. 35/I/1 (1951)

18. DUNNINGTON, J.H.: Trans.Amer.Acad.Ophthal.Otolaryng/ Bd.53, S. 213-223 (1949)

19. FECHNER, P.O.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd.154, S. 19 (1969)

20. FRIEDENWALD, J.S.: Trans.Amer.Acad.Ophthal.Otolaryng./Bd. 53, S. 169-174 (1949)

21. GASTEIGER, H.: Ber.dtsch.ophthal.Ges. Heidelbg. 1951/Bd. 57, S. 196-199 (1952)

22. GJESSING, H.G.A.: Graefes Arch./Bd. 105, S. 221 (1921)

23. GLEES, M.: Graefes Arch.f.Ophthalmologie/Bd. 153, S. 356 (1952)

24. GNÄDINGER, M. und WILLOME, J.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 153, S.352 (1968)

25. GRAF, K., HENNING, H.J., STANGE: Formeln u. Tab. d.math.Statistik 2, Aufl. 1966, Springer, Bln. Heidelbg. New York

26. GOLDMANN, H.: Ophthalmologica, Bd. 134, S. 221 (1957)

27. GÜNTHER, G.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 112, S.124 u. Bd. 115, S. 276 (1947) (1949)

28. HAAS, J.S.: Amer.J.Ophth./Bd. 31, S.227 (1948)

29. HAGEN, S.: Acta Ophth.Kph./Bd. 2, S. 189 (1925)

30. HAGER, H.: Bücherei d. Augenarztes/H. 29 (1958)
- Documenta Ophth./Bd.X, S. 237 (1956)
- 60. Bericht D.O.G./S. 84 (1956)
- Ref.Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 126, S. 102 (1955)

31. HALLOWS, F.C. und GRAHAM, P.A.: The ferndale glaukoma survey Livingstone (1966)

32. HARMS, H.: Glaukom. Bücherei d. Augenarztes Bd. 21, 67 (1952)

33. HASSLINGER, C.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 154, S. 95 (1969)

34. HAUCK, D.L. und BIGGINS, C.H.: Med. Arts and Science, Bd. 3, S. 53-55(1949)

35. HECHT, G. und WIRTH, W.: Arch.Exper.Path. u. Pharmakol. Bd. 211, S. 264 (1950)

36. HECKENHAHN, K.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 126, S. 334 (1955)

37. HEILMANN, K.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 157, S. 182 (1970)

38. HILL, H.F.: Amer.J.Ophthal./Bd. 42, S. 606-611 (1956)

39. HOLLWICH, F.: Augenhk. in Klinik und Praxis, Hrsg. W. Rohrschneider S. 206 (1958)

40. HOLMBERG, A.: Acta ophthal./Bd. 33, S. 371-375 (1955)

41. HUERKAMP, B.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 128, S.394 (1956)

42. KÄSTER, R. und KÖLLE, G.B.: J. of Pharmacol./Bd. 88,39, S. 232 (1946)

43. KNAPP, E. und KOSSIONIS, P.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 157, S. 520 (1970)

44. KÖLLNER, H.: Knapps Arch.Augenhk./Bd. 81, S. 120-142 (1916)

- Knapps Arch.Augenhk./Bd. 83, S. 135 (1918)

- Knapps Arch.Augenhk./Bd. 86, S. 114 (1920)

45. KREYSZIG, E.: Statistische Methoden und ihre Anwendung, Vandenhoek & Reuprecht-Göttingen 1965

46. LANGLEY, D. und SWANLJUNG, H.: Brit.J.Ophth./Bd. 35, S. 445 (1951)

47. LEOPOLD, J.H.: Amer.J.Ophthal./Bd. 32, S.578 (1949)
- Ref.Zbl.Ophthal./Bd. 63, S. 27 (1954/55)

48. LEOPOLD, J.H. und McDONALD, P.R.: A.M.A. Arch.Ophthal. Bd. 40, S. 176 (1948)

49. LEYDHECKER, W.: Augenheilk.in Klinik und Praxis S. 272 (1958)
- Glaukom (Handbuch) (1960)
- Documenta Ophth./Bd.X, S. 266 (1956)
- wiss.Z.Univ.Lpz.Math.-Naturwis./ Bd.10, S. 719 (1961)
- Zeitfragen d.Augenhk./S.8, 81 (1952)
- Ders.Graefes Arch./Bd. 155, S. 155 (1954)

50. LEYDHECKER, W., DARDENNE, U. und HELFERICH, E.: Graefes Archiv f. Ophthalmologie/Bd. 58, S. 439 (1957)

51. LEYDHECKER, W. und NIESEL, P.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 125, S. 458 (1954)

52. LEYDHECKER, W., AKIYAMA, K., NEUMANN, H.G.: Klin.Mbl.Augenhk. Bd. 133, S. 662 (1958)

53. LEYDHECKER, W. und WEIGAND, D.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 157, S. 520 (1970)

54. LIEB, W.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 127, S. 74 (1955)

55. LINDER, A.: Statistische Methoden f.Naturwissenschaftler, Mediziner u. Ingenieure/Birkhäuser Vlg. Basel u.Stgt. (1960)

56. LINNÉR, E.: Acta ophth. (Kbh.)/Bd. 42, S. 932 (1964)

57. LÖHLEIN, W.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 77, S. 1-37, 567/Ders.: Beilageheft (1926)

58. - Ders.: Zbl.Ophth./Bd.22, S. 1 (1929)

58. LÖWENSTEIN, O. und LOEWENFELD, J.E.: A.M.A. Arch. of Ophthalm. Bd. 50, S. 311 (1953)

59. MAKUBE, R.: Klin.Mbl.Augenheilk./Bd. 154, S. 54 (1969)

60. MALESNIKOW, A.: Ref.Zentralblatt Augenhk./Bd. 125, S. 513 (1954)

61. MARRÉ, E.: Graefes Arch.Klin.exp.Ophthal./Bd. 175, S. 246 (1968)

62. MÜLLER, L.: Das Glaukomproblem u. d. Glaukomoperationen, W. Mandrich-Vlg./S. 58 (1934)

63. MÜLLER, H.K. und GLASENAPP, J.: Glaukom, Bücherei d. Augenarztes S. 81-100 (1952)

64. MÜLLER, J.K.: Arch.Augenheilk./Bd. 104, S. 89 (1931)

65. NIEMEYER, G.: Ophthalmologica/Bd. 156, S. 161 (1956)

66. ORTLEPPS, J.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 144, S. 304 (1964)

67. PILZ, A.: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 151, S. 492 (1961)

68. SAKO, T.: Med.J.Osaka Univ./Bd. 6, S. 241 (1955)

- Ref.Zbl.Ophthalm./Bd. 66, S.298 (1956)

69. SAUTTER: Klin.Mbl.Augenhk./Bd. 130, S. 200 (1957)

70. SCHEIE, H.G.: Trans.Amer.Acad.Ophthal.Otolaryng, / Bd. 53, S. 186-212 (1949)

71. SCHIÖTZ, H.J.: Arch.Augenhk./Bd. 62, S. 317 (1908)

72. SCHMIDT-RIMPLAR, H.: Diskussionsbem.Ber.dt.Ophth. Ges./Bd. 25, S. 205 (1896)

73. - HB. Graefe-Saemisch, Bd. 6, Abt. I, S.135 (1908)

73. SÖLLNER, F.: Documenta ophthalmologica/Bd. 27, S. 267 (1969)

74. SOURDILLE, G.P.: Proc.XVII int.Cong.Ophthal. Montreal-N.Y. 1954 II, S. 793-909 (1955)

75. STEPANIK, J.: Wiener med.Wochenschrift/Bd. 39, S, 738 (1962)

76. SWAN, K.C.: A.M.A.Arch.Ophthal./Bd. 49, S. 419 (1953)

- A.M.A.Arch.Ophthal./Bd. 42, S. 709 (1949)

SWAN, K.C.: J. Lancet/Bd. 62, S. 79 (1949)
- Trans.Canad.Ophthal.Soc./Bd.5, S. 34 (1953)

77. SWAN, K.C. und GEHRSITZ, L.B.: A.M.A. Arch.Ophthal./Bd. 46, S. 477 (1951)

78. TAKONEN, A. und KARJALAINEN, K.: Graefes Arch.klin.esp. Ophthal. Bd. 172, S. 86 (1967)

79. THEODORE, F.H.: J.Amer.med.Ass./Bd. 151, S. 25 (1953)

80. THIEL, R.: Klin.Mbl.Augenheilk./Bd. 68, S. 244 (1922)
- Klin.Mbl.Augenheilk./Bd. 70, S. 766 (1923)
- Klin.Mbl.Augenheilk./Bd. 125, S. 513 (1954)
- Kurzes HB d.Ophthalmologie v. Brückner-Schiech, Bd. IV, S. 666ff. Bln. (1930/31)
- O.G.Heidelberg, Bd. 44, S. 118 (1924)
- Graefes Arch./Bd. 113, S. 329 + 347 (1924)
- Arch.Augenhk./Bd. 96, S. 34-64 u. 331 (1925)
- Berl.Fortbildungskurs Augenärzte, S. 66 (1925)
- Glaukom, Bü.d.Augenarztes, H.21, S. 9 (1952)
- XVII Conc.Ophth. 1954, Acta Vol.II

81.TRONCOSO, M.U.: Amer.J.Ophthal./Bd. 24, S.1396-1402 (1941)

82.VAIL, D.: Trans.Amer.Acad.Ophthal.Otolaryng.Bd. 53, S.232-237 (1949)

83. WEEKERS, R., WATILLON, M., NORDMANN, J.: Bull.Soc.ophth. France S. 306 (1955)

84. WEEKERS, R., WATILLON, M., de RUDDER, M.: Ann.Oculist, Bd. 188, S. 920-926 (1955)

85. WESSELY, K.: Zbl. Ophth./Bd. 37, S. 303-310 (1913)
- Arch.Augenhk., Bd. 60, S. 1-48 u. 97-160 (1908)
- Arch.Augenhk., Bd. 78, S. 247-278 (1915)
- Arch.Augenhk., Bd. 81, S.102-119 (1916)
- Arch.Augenhk., Bd. 83, S.99-134 (1918)
- Arch.Augenhk., Bd. 56, S.170-171 (1950)

86. WIRTH, A.: Agg.Terap.oftal./Bd.3, S. 1 (1951)
- Ref.Ophthal.Lit./Bd. 4, S. 4099 (1951)
- Arch.exper.Path.u.Pharmakol./ Bd.207, S.547 (1949)

87. ZEKMAN, Th.N. und SNYDAKER, D.: Amer.J.Ophthl./Bd.36, S. 1709-1715 (1953)

Zeichen und Abkürzungen der Tabellenbeschriftungen

I, II, III	-	Mischtropfen I, II, III
1x, 2x....	-	Zahl der täglichen Eintropfungen
Gesamt I	-	Mischtropfen I, nicht unterschieden nach der Zahl der täglichen Eintropfungen
P	-	Prostigmin
E	-	Eserin
M	-	Mintacol
$\bar{X}_{\geq 22mm\ Hg}$	-	Mittelwert, gebildet nur aus Einzelwerten $\geq$22mm Hg
ø	-	Die verglichenen Mittelwerte unterscheiden sich um weniger als 3mm Hg
S	-	Die verglichenen Mittelwerte unterscheiden sich um mehr als 3mm Hg. Die in Klammern angegebenen Zahlen bezeichnen das Mittel mit dem niedrigeren Mittelwert.

Tabelle 1

		I			II		III		P	E	M
		1 x	3 x	5 x	1x , 3x	5 x	1x , 3x	5x			
$\bar{x}$		19,48	19,96	14,57	19,00	22,14	19,15	19,31			
s		2,48	1,16	4,17	2,75	7,07	2,70	2,45			
$\bar{x}$		18,20			19,65		18,94		18,73	18,75	19,17
s		3,75			4,06		2,61		2,69	2,33	3,18
I	1x,3x,5x				t = 1,40 t_{95} = 2,00		t = 0,89 t_{95} = 2,00		t = 0,68 t_{95} = 1,99	t = 0,48 t_{95} = 2,03	t = 0,70 t_{95} = 2,03
II	1x,3x										
	5 x			t = 2,43 t_{95} = 2,18 t_{99} = 3,06			t = 0,81 t_{95} = 2,42		t = 1,15 t_{95} = 1,99	t = 0,71 t_{95} = 2,02	t = 0,32 t_{95} = 2,03
III	1x,3x										
	5 x			t = 2,17 t_{95} = 2,13 t_{99} = 2,95		t = 1,48 t_{95} = 2,15			t = 0,32 t_{95} = 1,99	t = 0,22 t_{95} = 2,02	t = 0,22 t_{95} = 2,03
P		t = 0,85 t_{95} = 2,00		t = 3,40 t_{95} = 2,68 $t_{99,9}$ = 3,47				t = 0,32 t_{95} = 2,01			
E				t = 2,70 t_{95} = 2,10 t_{99} = 2,88				t = 0,47 t_{95} = 2,09			
M				t = 2,41 t_{95} = 2,13 t_{99} = 2,95				t = 0,57 t_{95} = 2,12			

Tabelle 2

	I	II	III	P	E	M
	$\bar{x} = 19,23$	$\bar{x} = 19,47$	$\bar{x} = 18,66$	$\bar{x} = 18,74$	$\bar{x} = 18,96$	$\bar{x} = 18,59$
	$s = 1,659$	$s = 4,428$	$s = 2,274$	$s = 2,402$	$s = 3,060$	$s = 2,887$
I		$t = 0,24$ $t_{95} = 2,052$	$t = 0,845$ $t_{95} = 2,021$	$t = 0,776$ $t_{95} = 2,008$	$t = 0,307$ $t_{95} = 2,030$	$t = 0,717$ $t_{95} = 2,064$
II			$t = 0,782$ $t_{95} = 2,030$	$t = 0,844$ $t_{95} = 2,042$	$t = 0,331$ $t_{95} = 2,042$	$t = 0,52$ $t_{95} = 2,045$
III				$t = 0,127$ $t_{95} = 2,002$	$t = 0,313$ $t_{95} = 2,042$	$t = 0,0702$ $t_{95} = 2,045$
P						
E						
M						

Tabelle 3

	I	II	III	P	E	M
	$\bar{X} = 19,00$	$\bar{X} = 17,77$	$\bar{X} = 18,08$	$\bar{X} = 18,30$	$\bar{X} = 18,19$	$\bar{X} = 18,65$
	$S = 1,439$	$S = 2,148$	$S = 2,337$	$S = 2,106$	$S = 1,172$	$S = 1,818$
I		$t = 3,310$ $t_{99} = 2,763$	$t = 1,299$ $t_{95} = 2,048$	$t = 1,120$ $t_{95} = 2,029$	$t = 1,298$ $t_{95} = 2,086$	$t = 0,451$ $t_{95} = 2,101$
II			$t = 0,378$ $t_{95} = 2,048$	$t = 0,756$ $t_{95} = 2,029$	$t = 0,483$ $t_{95} = 2,086$	$t = 0,850$ $t_{95} = 2,101$
III				$t = 0,305$ $t_{95} = 2,029$	$t = 0,117$ $t_{95} = 2,086$	$t = 0,490$ $t_{95} = 2,101$
P						
E						
M						

Tabelle 4

	I 1x	I 3x	II 1x	II 5x	III 1x	III 5x	P	E	M
$\bar{x}$	19,69	19,65	18,57	22,14	19,02	18,45	18,74	18,96	18,59
s	2,5879	0,9047	2,5379	7,0692	2,6114	2,5989	2,4023	3,0605	2,8877
I 1x		$t = 0,0362$ $t_{95} = 2,131$	$t = 1,1780$ $t_{95} = 2,042$	$t = 1,0504$ $t_{95} = 2,131$	$t = 0,6654$ $t_{95} = 2,056$	$t = 1,0284$ $t_{95} = 2,110$	$t = 1,1280$ $t_{95} = 2,014$	$t = 0,5921$ $t_{95} = 2,093$	$t = 0,8717$ $t_{95} = 2,110$
I 3x			$t = 1,0119$ $t_{95} = 2,060$	$t = 0,8558$ $t_{95} = 2,228$	$t = 0,5744$ $t_{95} = 2,080$	$t = 1,0739$ $t_{95} = 2,179$	$t = 0,9092$ $t_{95} = 2,021$	$t = 0,5318$ $t_{95} = 2,145$	$t = 0,8603$ $t_{95} = 2,179$
II 1x				$t = 1,9816$ $t_{95} = 2,060$	$t = 0,5366$ $t_{95} = 2,030$	$t = 0,1131$ $t_{95} = 2,052$	$t = 0,2525$ $t_{95} = 2,004$	$t = 0,3745$ $t_{95} = 2,045$	$t = 0,0183$ $t_{95} = 2,052$
II 5x					$t = 1,5882$ $t_{95} = 2,080$	$t = 1,3731$ $t_{95} = 2,179$	$t = 2,2942$ $t_{95} = 2,704$	$t = 1,2605$ $t_{95} = 2,145$	$t = 1,2970$ $t_{95} = 2,179$
III 1x						$t = 0,5080$ $t_{95} = 2,069$	$t = 0,3853$ $t_{95} = 2,000$	$t = 0,0541$ $t_{95} = 2,060$	$t = 0,3717$ $t_{95} = 2,069$
III 5x							$t = 0,3046$ $t_{95} = 2,020$	$t = 0,3749$ $t_{95} = 2,120$	$t = 0,1019$ $t_{95} = 2,145$

Tabelle 5

	I 1x	I 3x	II 1x	II 5x	III 1x	III 5x	P	E	M
$\bar{X}$	18,79	19,65	17,64		15,47	18,56	18,30	18,19	18,65
S	1,7422	0,9047	2,0231		1,3025	2,6052	2,1065	1,1722	1,8184
I 1x		$t = 1,1051$ $t_{95} = 2,160$	$t = 1,4166$ $t_{95} = 2,074$		$t = 4,7390$ $t_{99,9} = 3,965$	$t = 0,2063$ $t_{95} = 2,160$	$t = 0,6211$ $t_{95} = 2,042$	$t = 0,7815$ $t_{95} = 2,145$	$t = 0,1420$ $t_{95} = 2,201$
I 3x			$t = 2,3149$ $t_{99} = 2,861$		$t = 6,8835$ $t_{99,9} = 4,140$	$t = 0,9681$ $t_{95} = 2,228$	$t = 0,7438$ $t_{95} = 2,340$	$t = 0,6351$ $t_{95} = 2,025$	$t = 0,2779$ $t_{95} = 2,079$
II 1x					$t = 2,9925$ $t_{99} = 2,807$	$t = 0,8692$ $t_{95} = 2,093$	$t = 0,9663$ $t_{95} = 2,028$	$t = 0,6638$ $t_{95} = 2,086$	$t = 0,9881$ $t_{95} = 2,101$
II 5x									
III 1x						$t = 3,1918$ $t_{99} = 2,997$	$t = 3,9268$ $t_{99,9} = 3,635$	$t = 4,4086$ $t_{99,9} = 4,073$	$t = 3,9216$ $t_{99} = 3,012$
III 5x							$t = 0,2585$ $t_{95} = 2,048$	$t = 0,3396$ $t_{95} = 2,201$	t 0,0649 t_{95} 2,262

Tabelle 6

$\bar{X}$ > 22 mm Hg	I 1x	I 3x	II 1x	II 5x	III 1x	III 5x	P	E	M
	24,45	24,42	23,70	30,60	23,45	26,90	23,58	30,30	24,80
I 1x		t = 0,228 t_{95} = 1,972 $\bar{X}$ = Ø	t = 3,090 II 1x>) t_{99} = 2,583 $\bar{X}$ = Ø	t = 1,460 t_{95} = 1,970 $\bar{X}$ = S(I 1x>)	t = 2,400 t_{99} = 2,586 $\bar{X}$ = Ø	t = 2,620 III 5x>) t_{99} = 2,592 $\bar{X}$ = Ø	t = 0,462 t_{95} = 1,964 $\bar{X}$ = Ø	t = 1,849 t_{95} = 1,967 $\bar{X}$ = S(I 1x>)	t = 2,410 t_{99} = 8,603 $\bar{X}$ = Ø
I 3x			t = 2,570 II 1x>) t_{99} = 2,588 $\bar{X}$ = Ø	t = 1,610 t_{95} = 1,972 $\bar{X}$ = S(I 3x>)	t = 1,590 t_{95} = 1,965 $\bar{X}$ = Ø	t = 2,240 t_{99} = 2,592 $\bar{X}$ = Ø	t = 0,113 t_{95} = 1,965 $\bar{X}$ = Ø	t = 1,485 t_{95} = 1,970 $\bar{X}$ = S(I 3x>)	t = 2,190 t_{99} = 2,607 $\bar{X}$ = Ø
II 1x				t = 4,860 II 1x>) $t_{99,9}$ = 3,315 $\bar{X}$ = S(II 1x>)	t = 1,398 t_{95} = 1,965 $\bar{X}$ = Ø	t = 0,0793 t_{95} = 1,965 $\bar{X}$ = Ø	t = 3,620 II 1x>) $t_{99,9}$ = 3,303 $\bar{X}$ = Ø	t = 0,858 t_{95} = 1,965 $\bar{X}$ = S(II 1x>)	t = 0,900 t_{95} = 1,966 $\bar{X}$ = Ø
II 5x					t = 3,840 III 1x>) $t_{99,9}$ = 3,310 $\bar{X}$ = S(III 1x>)	t = 1,135 t_{95} = 1,968 $\bar{X}$ = S(III 5x>)	t = 2,360 t_{99} = 2,585 $\bar{X}$ = S(P>)	t = 3,280 E>) t_{99} = 2,597 $\bar{X}$ = Ø	t = 3,430 M>) $t_{99,9}$ = 3,348 $\bar{X}$ = S(M>)
III 1x						t = 1,045 t_{95} = 1,965 $\bar{X}$ = S(III 5x>)	t = 2,290 t_{99} = 2,581 $\bar{X}$ = Ø	t = 0,221 t_{95} = 1,965 $\bar{X}$ = S(III 1x>)	t = 1,435 t_{95} = 1,966 $\bar{X}$ = Ø
III 5x							t = 2,820 III 5x>) t_{99} = 2,584 $\bar{X}$ = S(III 5x>)	t = 0,697 t_{95} = 1,968 $\bar{X}$ = S(III 5x>)	t = 0,752 t_{95} = 1,970 $\bar{X}$ = Ø
24,40 — Gesamt I			t = 0,940 t_{95} = 1,963 $\bar{X}$ = Ø		t = 2,335 t_{99} = 2,581 $\bar{X}$ = Ø		t = 0,526 t_{95} = 1,963 $\bar{X}$ = Ø	t = 1,405 t_{95} = 1,966 $\bar{X}$ = S(G-I)	t = 2,145 t_{99} = 2,590 $\bar{X}$ = Ø
26,85 — Gesamt II					t = 1,485 t_{95} = 1,962 $\bar{X}$ = Ø		t = 1,370 t_{95} = 1,962 $\bar{X}$ = Ø	t = 0,868 t_{95} = 1,965 $\bar{X}$ = S(G-II)	t = 1,700 t_{95} = 1,965 $\bar{X}$ = Ø
24,47 — Gesamt III							t = 3,300 G-III>) $t_{99,9}$ = 3,300 $\bar{X}$ = Ø	t = 0,201 t_{95} = 1,963 $\bar{X}$ = S(G-III)	t = 1,190 t_{95} = 1,964 $\bar{X}$ = Ø

Tabelle 7

$\bar{X} \geq 22$ mmHg		I 1x	I 3x	II 1x	II 5x	III 1x	III 5x	P	E	M
	$\bar{X} \geq 22$ mmHg	22,50	23,25	23,18	23,38	23,47	25,60	24,10	22,33	23,75
	I 1x		$t = 1{,}150$ $t_{95} = 1{,}973$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 2{,}800$ II 1x> $t_{99} = 2{,}590$ $\bar{X} = S$(II 1x>)	$t = 2{,}040$ $t_{99} = 2{,}607$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}845$ $t_{95} = 1{,}966$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}872$ $t_{95} = 1{,}970$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}832$ $t_{95} = 1{,}965$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 1{,}454$ $t_{95} = 1{,}972$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}932$ $t_{95} = 1{,}975$ $\bar{X} = \emptyset$
	I 3x			$t = 4{,}030$ II 1x> $t_{99,9} = 3{,}320$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}927$ $t_{95} = 1{,}977$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 2{,}290$ $t_{99} = 2{,}590$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 2{,}160$ $t_{99} = 2{,}596$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}534$ $t_{95} = 1{,}965$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 2{,}480$ $t_{99} = 2{,}604$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 1{,}970$ $t_{99} = 2{,}611$ $\bar{X} = \emptyset$
	II 1x				$t = 5{,}080$ II 1x> $t_{99,9} = 3{,}324$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 2{,}130$ $t_{99} = 2{,}583$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 1{,}795$ $t_{95} = 1{,}966$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 4{,}340$ II 1x> $t_{99,9} = 3{,}308$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}583$ $t_{95} = 1{,}967$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}750$ $t_{95} = 1{,}968$ $\bar{X} = \emptyset$
	II 5x					$t = 3{,}360$ III 1x> $t_{99,9} = 3{,}320$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 3{,}160$ III 5x> $t_{99} = 2{,}598$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 1{,}755$ $t_{95} = 1{,}966$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 3{,}395$ II 5x> $t_{99,9} = 3{,}357$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 2{,}660$ $t_{99} = 2{,}617$ $\bar{X} = \emptyset$
	III 1x						$t = 0{,}1305$ $t_{95} = 1{,}965$ $\bar{X} = S$(III 1x>)	$t = 2{,}397$ $t_{99} = 2{,}585$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}942$ $t_{95} = 1{,}966$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 3{,}410$ M > $t_{99,9} = 3{,}361$ $\bar{X} = \emptyset$
	III 5x							$t = 2{,}115$ $t_{95} = 1{,}965$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}8130$ $t_{95} = 1{,}970$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}537$ $t_{95} = 1{,}971$ $\bar{X} = \emptyset$
23,50	Gesamt I			$t = 1{,}930$ $t_{95} = 1{,}965$ $\bar{X} = \emptyset$		$t = 1{,}368$ $t_{95} = 1{,}964$ $\bar{X} = \emptyset$		$t = 0{,}581$ $t_{95} = 1{,}963$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 1{,}910$ $t_{95} = 1{,}968$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 1{,}440$ $t_{95} = 1{,}970$ $\bar{X} = \emptyset$
23,30	Gesamt II					$t = 0{,}376$ $t_{95} = 1{,}960$ $\bar{X} = \emptyset$		$t = 2{,}870$ G – II > $t_{99} = 2{,}584$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}722$ $t_{95} = 1{,}966$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}452$ $t_{95} = 1{,}965$ $\bar{X} = \emptyset$
24,33	Gesamt III							$t = 2{,}860$ G – III > $t_{99} = 2{,}582$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}961$ $t_{95} = 1{,}965$ $\bar{X} = \emptyset$	$t = 0{,}637$ $t_{95} = 1{,}965$ $\bar{X} = \emptyset$

Tabelle 8

$\bar{X} \geq 22$ mm Hg		I 1x	II 1x	II 5x	III 1x	III 5x	P	E
		26,05	24,00	36,70	23,39	30,50	22,90	33,53
$\bar{X} \geq 22$ mm Hg	I 1x		$t = 1{,}810$ $t_{95} = 1{,}988$ $\bar{X} = \varnothing$	$t = 1{,}788$ $t_{95} = 1{,}992$ $\bar{X} = S(\text{I 1x})$	$t = 2{,}599$ $t_{95} = 2{,}620$ $\bar{X} = \varnothing$	$t = 1{,}990$ $t_{95} = 2{,}023$ $\bar{X} = S(\text{I 1x})$	$t = 3{,}030$ P>$t_{99} = 2{,}601$ $\bar{X} = S(P>)$	$t = 2{,}920$ E>$t_{99} = 2{,}63$ $\bar{X} = S(\text{I 1x})$
	II 1x			$t = 0{,}0356$ $t_{95} = 1{,}982$ $\bar{X} = S(\text{II 1x})$	$t = 0{,}869$ $t_{95} = 1{,}977$ $\bar{X} = \varnothing$	$t = 0{,}672$ $t_{99} = 1{,}990$ $\bar{X} = S(\text{II 1x})$	$t = 1{,}210$ $t_{95} = 1{,}970$ $\bar{X} = \varnothing$	$t = 1{,}390$ $t_{95} = 1{,}983$ $\bar{X} = S(\text{II 1x})$
	II 5x				$t = 0{,}781$ $t_{95} = 1{,}977$ $\bar{X} = S(\text{III 1x})$	$t = 0{,}630$ $t_{95} = 1{,}994$ $\bar{X} = S(\text{III 5x})$	$t = 1{,}200$ $t_{95} = 1{,}970$ $\bar{X} = S(P>)$	$t = 1{,}280$ $t_{95} = 1{,}984$ $\bar{X} = \varnothing$
	III 1x					$t = 0{,}121$ $t_{95} = 1{,}984$ $\bar{X} = S(\text{III 1x})$	$t = 0{,}265$ $t_{95} = 1{,}969$ $\bar{X} = \varnothing$	$t = 0{,}648$ $t_{95} = 1{,}877$ $\bar{X} = S(\text{III 1x})$
	III 5x						$t = 0{,}015$ $t_{95} = 1{,}972$ $\bar{X} = S(P>)$	$t = 0{,}318$ $t_{95} = 1{,}992$ $\bar{X} = \varnothing$
25,40	Gesamt I		$t = 1{,}145$ $t_{95} = 1{,}972$ $\bar{X} = S(G\text{-I}>)$		$t = 0{,}091$ $t_{95} = 1{,}972$ $\bar{X} = \varnothing$		$t = 0{,}125$ $t_{95} = 1{,}969$ $\bar{X} = \varnothing$	$t = 0{,}557$ $t_{95} = 1{,}976$ $\bar{X} = S(G\text{-I}>)$
29,10	Gesamt II				$t = 1{,}090$ $t_{95} = 1{,}971$ $\bar{X} = S(G\text{-III}>)$		$t = 1{,}490$ $t_{95} = 1{,}968$ $\bar{X} = S(P>)$	$t = 1{,}530$ $t_{95} = 1{,}970$ $\bar{X} = S(G\text{-I}>)$
24,68	Gesamt III							

		I				II				III				P	E	M
		I 1x		I 3x		II 1x		II 5x		III 1x		III 5x				
	$\bar{X}$	18,690		19,650		18,570		22,140		19,020		18,450				
	S	2,5879		0,9047		2,5379		7,0692		2,6114		2,5989				
	$\bar{X}$	19,23				19,47				18,66				18,74	18,96	18,59
	S	1,659				4,428				2,274				2,402	3,060	2,887
		$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$		$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$		$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$		$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$		$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$		$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$		$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$	$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$	$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$
I	I 3x	∅ ∅ ∅ ∅				∅ ∅ ∅ II 1x		∅ ∅ I 8x ∅		∅ ∅ ∅ ∅		∅ ∅ ∅ ∅		∅ ∅ ∅ ∅	∅ ∅ I 5x ∅	∅ ∅ ∅ ∅
	I 1x	$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$				∅ ∅ ∅ II 1x		I 1x ∅ I 1x ∅		∅ ∅ ∅ ∅		∅ ∅ ∅ II 5x		∅ ∅ ∅ ∅	∅ ∅ I 1x ∅	∅ ∅ ∅ ∅
II	II 5x	∅ ∅ ∅ ∅				II 1x ∅ II 1x II 1x				III 1x ∅ III 1x III 1x		III 5x ∅ III 5x ∅		∅ ∅ P ∅	∅ ∅ ∅ E	∅ ∅ M M
	II 1x					$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$				∅ ∅ ∅ ∅		∅ ∅ ∅ ∅		∅ ∅ ∅ II 1x	∅ ∅ II 1x ∅	∅ ∅ ∅ ∅
III	III 5x	∅ ∅ ∅ ∅				∅ ∅ ∅ ∅				∅ ∅ III 1x ∅				∅ ∅ III 5x III 5x	∅ ∅ III 5x ∅	∅ ∅ ∅ ∅
	III 1x									$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$				∅ ∅ ∅ ∅	∅ ∅ III 1x ∅	∅ ∅ ∅ ∅
	P	∅ ∅ ∅ ∅				∅ ∅ ∅ ∅				∅ ∅ ∅ III						
	E	∅ ∅ I ∅				∅ ∅ II ∅				∅ ∅ III ∅						
	M	∅ ∅ ∅ ∅				∅ ∅ ∅ ∅				∅ ∅ ∅ ∅						

Tabelle 9

		I		II		III		P	E	M
		I 1x	I 3x	II 1x	II 5x	III 1x	III 5x			
	$\bar{X}$	18,790	19,650	17,640		15,470	18,560			
	S	1,7412	0,9047	2,0231		1,3025	2,6053			
	$\bar{X}$	19,000		17,77		18,08		18,300	18,190	18,650
	S	1,439		2,148		2,337		2,1065	1,1722	1,8184
		$\bar{x}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{x}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$	$\bar{x}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{x}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$	$\bar{x}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{x}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$	$\bar{x}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{x}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$	$\bar{x}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{x}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$	$\bar{x}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{x}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$	$\bar{x}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{x}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$	$\bar{x}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{x}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$	$\bar{x}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{x}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$
I	I 3x	∅ ∅ ∅ ∅		∅ ∅ ∅ II 1x	∅ ∅ ∅ ∅	II 1x III 1x ∅ ∅	∅ ∅ ∅ ∅	∅ ∅	∅ ∅	∅ ∅
	I 1x	$\bar{X}$ $t_{\bar{X}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$		∅ ∅ II 1x II 1x	∅ ∅ ∅ ∅	II 1x III 1x ∅ ∅	∅ ∅ ∅ ∅	∅ ∅ ∅ ∅	∅ ∅ ∅ ∅	∅ ∅ ∅ ∅
II	II 5x	II 1x II 1x ∅ ∅		∅ ∅ ∅ II 1x		∅ ∅ ∅ III 1x	III 5x ∅ ∅ ∅	∅ ∅	∅ ∅ II 5x	∅ ∅ ∅ M
	II 1x			$\bar{X}$ $t_{\bar{X}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$		III 1x III 1x ∅ ∅	∅ ∅ ∅ ∅	∅ ∅ ∅ II 1x	∅ ∅ ∅ ∅	∅ ∅ ∅ ∅
III	III 5x	∅ ∅ ∅ ∅		∅ ∅ ∅ ∅		III 1x III 1x III 1x ∅		∅ ∅ ∅ ∅	∅ ∅ ∅ ∅	∅ ∅ ∅ ∅
	III 1x					$\bar{X}$ $t_{\bar{x}}$ $\bar{X}_{\geq 22}$ $t_{\geq 22}$		III 1x III 1x ∅ ∅	III 1x III 1x ∅ ∅	III 1x III 1x ∅ ∅
	P	∅ ∅ ∅ ∅		∅ ∅ ∅ II		∅ ∅ ∅ III				
	E	∅ ∅ ∅ ∅		∅ ∅ ∅ ∅		∅ ∅ ∅ ∅				
	M	∅ ∅ ∅ ∅		∅ ∅ ∅ ∅		∅ ∅ ∅ ∅				

Tabelle 10

			I	II	III	P	E	M
			$\bar{X} = 19,23$	$\bar{X} = 19,47$	$\bar{X} = 18,66$	$\bar{X} = 18,74$	$\bar{X} = 18,96$	$\bar{X} = 18,59$
			$S = 1,659$	$S = 4,428$	$S = 2,274$	$S = 2,402$	$S = 3,060$	$S = 2,887$
I	$\bar{X} = 19,00$	$S = 1,439$		$t = 0,24$ $t_{95} = 2,052$	$t = 0,845$ $t_{95} = 2,021$	$t = 0,776$ $t_{95} = 2,008$	$t = 0,307$ $t_{95} = 2,030$	$t = 0,717$ $t_{95} = 2,064$
II	$\bar{X} = 17,77$	$S = 2,448$	$t = 3,310$ $t_{99} = 2,763$		$t = 0,782$ $t_{95} = 2,030$	$t = 0,844$ $t_{95} = 2,042$	$t = 0,331$ $t_{95} = 2,042$	$t = 0,52$ $t_{95} = 2,045$
III	$\bar{X} = 18,08$	$S = 2,337$	$t = 1,299$ $t_{95} = 2,048$	$t = 0,378$ $t_{95} = 2,048$		$t = 0,127$ $t_{95} = 2,002$	$t = 0,313$ $t_{95} = 2,042$	$t = 0,0702$ $t_{95} = 2,045$
P	$\bar{X} = 18,30$	$S = 2,106$	$t = 1,120$ $t_{95} = 2,029$	$t = 0,756$ $t_{95} = 2,029$	$t = 0,305$ $t_{95} = 2,029$			
E	$\bar{X} = 18,19$	$S = 1,172$	$t = 1,298$ $t_{95} = 2,086$	$t = 0,483$ $t_{95} = 2,086$	$t = 0,117$ $t_{95} = 2,086$			
M	$\bar{X} = 18,65$	$S = 1,818$	$t = 0,451$ $t_{95} = 2,101$	$t = 0,850$ $t_{95} = 2,101$	$t = 0,490$ $t_{95} = 2,101$			

Lebenslauf

Ich, Klaus Kurpreugsch, wurde am 4. Januar 1942 in Berlin als Sohn des Kaufmanns Adolf Kurpreugsch und dessen Ehefrau Eva geboren. Mein Vater fiel im Krieg. 1945 Evakuierung nach Halle/Saale. Hier Besuch der Grund- und Oberschule bis zur 10. Klasse.

1958 Übersiedelung nach West-Berlin
1961 Abitur in West-Berlin an der Robert-Blum-Schule
1962 Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Nach einigen Zwischensemestern in Freiburg, Innsbruck und Köln im März 1969 Medizinisches Staatsexamen an der Freien Universität Berlin.

Chirurgische Medizinalassistentenzeit vom 1.7.1969 bis 31.12.1969 im St.-Josefs-Krankenhaus Opladen.

Internistische Medizinalassistentenzeit vom 1.1.1970 bis 30.6.1970 in der Waldklinik Hösel.

1. Juli 1970 Approbation

24. August 1970 bis 31. August 1971 Assistenzarzt auf der Geb.-gyn. Abteilung des Evangelischen Krankenhauses in Mettmann.

Ab 1. September 1971 Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung des gleichen Hauses.